

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. A. Struppler

BAU UND FUNKTION DER NEUROMUSKULÄREN SYNAPSE

Behrouz Mansouri Taleghani

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. A. Struppler

BAU UND FUNKTION DER NEUROMUSKULÄREN SYNAPSE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Behrouz Mansouri Taleghani
aus
Teheran
Jahr
1985

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1. Problemstellung	1
1.2. Strukturelle Grundlagen	1
1.3. Entwicklungsgeschichtliche Aspekte	2
2. NEUROCHEMIE DER CHOLINERGEN NERVENENDIGUNG	6
2.1. Das Acetylcholin (ACh)	6
2.2. Die Acetylcholinesterase (AChE)	9
2.3. Der Acetylcholinrezeptor (AChR)	10
2.4. Axonaler Transport, trophische Faktoren	11
3. BAU DER NEUROMUSKULÄREN SYNAPSE	14
3.1. Der präsynaptische Anteil	14
3.2. Der synaptische Spalt	17
3.3. Der postsynaptische Anteil	17
4. FUNKTION DER NEUROMUSKULÄREN SYNAPSE	21
4.1. Präsynaptische Vorgänge	23
4.2. Die Rolle des Kalziums	24
4.3. Postsynaptische Vorgänge	26
5. MODIFIKATION DER NEUROMUSKULÄREN REIZÜBERTRAGUNG	27
5.1. Fazilitation, Augmentation, Potenzierung und Depression	27
5.2. Pharmaka und toxische Substanzen	29
6. ERKRANKUNGEN, DIE MIT EINER STÖRUNG DER NEUROMUSKULÄREN FUNKTION VERBUNDEN SIND	33
6.1. Myasthenia gravis (M.g.)	33
6.2. Eaton-Lambert-Syndrom (ELS)	37
7. ZUSAMMENFASSUNG	38
8. LITERATURVERZEICHNIS	40

1. EINLEITUNG

Die Verbindungsstelle einer axonalen Endigung mit einer anderen Zelle wird Synapse genannt. Chemische Synapsen setzen bei Einlaufen der Erregung einen chemischen Überträgerstoff aus der Nervenendigung frei, der eine Membrandepolarisation der postsynaptischen Seite verursacht. Die neuromuskuläre Synapse ist das Funktionsglied in der Motorik, an dem Nervenimpulse auf Skelettmuskelfasern übertragen werden. Aufgrund ihrer Form trägt sie auch die Bezeichnung neuromuskuläre Endplatte.

1.1. Problemstellung

"Bau und Funktion der neuromuskulären Synapse": Dieses komplexe Thema war in seinen Teilaspekten Gegenstand sehr zahlreicher wissenschaftlicher Studien der vergangenen Jahre. Ziel der vorliegenden Arbeit war, die Ergebnisse der einzelnen Teilgebiete in einem Gesamtkonzept darzustellen. Im Zusammenhang mit den verschiedenen Arbeitshypothesen werden aktuelle Problematik und Perspektiven aufgezeigt.

1.2. Strukturelle Grundlagen

Die Anzahl der von einem Motoneuron innervierten Muskelfasern, die zusammen mit ihm eine sogenannte motorische Einheit bilden, ist sehr unterschiedlich, ihre morphologischen und physiologischen Eigenschaften jedoch ähnlich. Bei den äußeren Augenmuskeln des Menschen zum Beispiel innerviert ein Motoneuron durchschnittlich etwa sechs Muskelfasern, während eine motorische Einheit des musculus gastro-

cnemius im Durchschnitt etwa 1700 Muskelfasern umfaßt (23, 86). Die Verteilung der motorischen Endplatten ist für jeden Muskel charakteristisch. Es ist typisch für den Säugetiermuskel, daß sich ein Nerv nach Eintritt in den Muskel in eine Schar von myelinisierten, präterminalen Axonen auffächert. Jedes präterminale Axon innerviert normalerweise eine Endplatte einer Muskelfaser. Die kraniale Nervenversorgung ist durch eine weit komplexere Struktur der neuromuskulären Synapsen ausgezeichnet. Multiple Endplatten pro Muskelfaser und deren polyneuronalen Versorgung bilden hier keine Ausnahme (252).

1.3. Entwicklungsgeschichtliche Aspekte

Die Entwicklung der Muskelinnervation, über die Fambrough 1976 in einer ausführlichen und umfassenden Arbeit einen Überblick gegeben hat (80), ist bei der Geburt noch nicht abgeschlossen. Bei Wirbeltierembryos werden etwa doppelt so viele Motoneurone angelegt, als letztendlich benötigt werden. Kurz nach Beginn der Ausbildung neuromuskulärer Verbindungen sterben die überschüssigen Neurone ab. Blockiert man hingegen die synaptische Übertragung - zum Beispiel durch Curare - und verhindert damit die durch spontane, zentralnervöse Aktionspotentiale ausgelösten Muskelfasererregungen, überleben alle, solange die Blockade aufrecht erhalten wird (188, 229).

Während man bei der Ratte etwa am 18. Tag nach der Befruchtung primitive neuromuskuläre Verbindungen nachweisen kann (229), beobachtet man entsprechende Strukturen beim menschlichen Embryo erst in der zehnten Gestationswoche (126). Die während der embryonalen Entwicklung gebildeten, einfachen myoneuronalen Verbindungen, erfahren post partum eine weitere Ausdifferenzierung, und die terminalen Aufzweigungen gewinnen an Größe und Komplexität. Die mor-

phologische Entwicklung der neuromuskulären Synapsen des musculus tibialis anterior ist bei der Ratte im Alter von drei bis vier Wochen und beim Menschen im Alter von etwa vier Jahren abgeschlossen (125, 126).

Wenn man bei Ratten den einer neuromuskulären Synapse zugehörigen Nerven komprimiert, sieht man, daß der neuronale Einfluß eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung der neuromuskulären Endplatte spielt: Die normalerweise ab dem fünften postnatalen Tag einsetzende Einfältelung und Ausdifferenzierung der subsynaptischen Membran bis zu ihrer endgültigen Struktur bleibt aus (43).

Komplexe Endplattenpotentiale (EPP) bei neugeborenen Ratten sprechen für eine multiaxonale Muskelfaserversorgung. Die Ursache dafür ist, daß sich die Motoaxone nach ihrem Eintritt in das Muskelgewebe in ein ausgedehntes Netzwerk auffächern, und dadurch die meisten Muskelfasern mit terminalen Ausläufern verschiedener Axone Synapsen bilden (25, 197). Histologisch kann man noch nach dem 18. Tag post partum, wenn die elektrophysiologischen Phänomene bereits erloschen sind, einen großen Anteil an Muskelfasern nachweisen, die mit mehreren Axonen verknüpft sind. Man erklärt dies damit, daß Nervenendigungen, die ihren funktionellen Kontakt bereits verloren haben, sich mit einer gewissen Verzögerung von der Muskelfaser zurückziehen (189). Die Elimination der polyneuronalen Innervierung, die nicht nur während der frühen postnatalen Entwicklung, sondern auch nach "gekreuzter Reinnervierung" beobachtet wird, hängt unter anderem von der räumlichen Trennung zwischen den einzelnen Endplatten der Muskelfaser ab: Eng benachbarte Endplatten werden inaktiviert, während andere, die weiter auseinander liegen, oft funktionsfähig bleiben (146). Die Nervenendigungen ziehen sich offensichtlich von den überzähligen Endplatten zurück und verursachen dadurch deren funktionelle Inaktivierung (143, 207, 251). Die Entwicklung zu einer monoaxonalen, monosynaptischen Innervierung findet bei der Ratte in den ersten drei bis vier Wochen nach der Geburt statt (199, 207). Welche Prozesse daran beteiligt sind,

ist zwar zur Zeit noch Gegenstand der Forschung, aber die ersten experimentellen Ergebnisse deuten unter anderem auch auf einen, von der neuromuskulären Übertragung unabhängigen, neuronalen Kontrollmechanismus (z.B. 125, 187).

Bei der Entstehung und Konzentrierung der Acetylcholinesterase (AChE) und Acetylcholinrezeptoren (AChR) an der neuromuskulären Endplatte spielen ebenfalls neuronale Einflüsse eine Rolle (142). Bei Ratten sind die AChR bis zum 15. Tag der Embryonalentwicklung mehr oder weniger gleichmäßig auf der postsynaptischen Membran verteilt (22). Ab dem 16. Tag, kurz nachdem sich ein funktioneller Kontakt zwischen Nerv und Muskelfaser ausgebildet hat (19), erfolgt an der zukünftigen Endplatte die Bildung von AChR-Haufen und die Konzentrierung der AChE (47). Die durch den Nerven induzierte Anhäufung von AChR geschieht aber auch, wenn die synaptische Aktivität blockiert wird (9, 36). Während der weiteren embryonalen und postnatalen Entwicklung nimmt die Dichte der außerhalb der Endplatte liegenden und im folgenden kurz extrasynaptische AChR genannten AChR stetig ab, und die Akkumulation der AChR an der Synapse wird immer deutlicher (22, 51). Der reife Muskel enthält praktisch nur noch synaptische Rezeptoren (12, 126, 177). Die synaptischen Rezeptoren der reifen Endplatte unterscheiden sich in einer Reihe von Eigenschaften von den extrasynaptischen AChR, die außer bei unreifen neuromuskulären Verbindungen auch an denervierten Muskelfasern einen größeren Anteil der gesamten Rezeptorpopulation bilden. Einen ausführlichen Überblick gibt die Arbeit von Fambrough aus dem Jahre 1979 (81).

An Muskelzellkulturen konnte nachgewiesen werden, daß extrasynaptische AChR in der Ebene der Membran frei beweglich sind (11, 245) und ihre Lage auf dem Sarkolemm verändern, um an myoneuralen Kontaktstellen zu aggregieren. Dies trägt zu der hohen Rezeptordichte an der Endplatte bei (8, 11, 85) und würde eine interessante, 1976 von Edwards und Frisch entwickelte Theorie stützen, die vereinfacht

besagt, daß sich extrasynaptische AChR innerhalb der Muskelfaser-membran hin zur Endplattenregion bewegen und dort aufgrund eines Mobilitätsverlustes akkumulieren (63). Auch die relativ hohe Dichte extrasynaptischer AChR in der Nähe der Endplatte (22, 56, 177, 178, 179), sowie der Nachweis, daß alte Rezeptoren an ektopen Endplatten einen konstant abnehmenden Bezirk im Inneren des wachsenden Rezeptorhaufens besetzen (245), sprechen für oben genannte Hypothese.

Nicht nur die Zusammensetzung der AChR, das heißt deren Verhältnis von extrasynaptischen zu synaptischen AChR, sondern auch die der AChE der neuromuskulären Verbindung erfährt im Laufe ihrer Entwicklung charakteristische Veränderungen. So stellte zum Beispiel M. Brzin 1979 fest, daß die Aktivität der Butyrylcholinesterase (BuChE) im Diaphragma neugeborener Ratten größer ist als die der AChE (27). Im reifen Zustand der neuromuskulären Synapse dreht sich das Verhältnis um. Die BuChE scheint nicht an der Impulsübertragung beteiligt zu sein (108). Die kürzlich geäußerte Hypothese von Koelle et al. (140, 141), in der die BuChE als Vorstufe der AChE gedeutet wird, bedarf weiterer experimenteller Bestätigung. Man kann unter anderem elektrophoretisch (130) oder aufgrund differenter Sedimentationsgeschwindigkeiten verschiedene Formen der AChE diskriminieren. Bei der Ratte erkennt man eine 6 S, eine 10 S und eine 16 S-Fraktion, wobei sich letztere nach Ausbildung einfacher neuromuskulärer Kontakte an den entstehenden Endplatten anhäuft. Die Synthese der spezifisch synaptischen AChE wird offensichtlich vom Neuron induziert (142). Die 16 S-AChE ist beim Menschen allerdings nicht auf den Endplattenbereich beschränkt (69).

2. NEUROCHEMIE DER CHOLINERGEN NERVENENDIGUNG

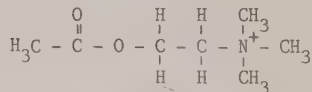
Die Überträgersubstanz der neuromuskulären Synapse der Wirbeltiere ist das Acetylcholin (ACh), der Essigsäureester des Cholins. Die Wirkstätte der ACh-Moleküle ist der Acetylcholinrezeptor (AChR), ein in die subsynaptische Membran integriertes, pentameres Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von etwa 250 000. Infolge der schnellen enzymatischen Hydrolyse des ACh durch die in der Basalmembran des synaptischen Spaltes verankerte Acetylcholinesterase (AChE), wirkt es nur Sekundenbruchteile an den AChR.

2.1. Das Acetylcholin (ACh)

Die Synthese des ACh kann man mit folgenden Gleichungen zusammenfassen:

- 1) Essigsäure + Coenzym-A $\xrightarrow{\text{Acetyl-kinase}}$ Acetyl-Coenzym-A + H₂O
- 2) Acetyl-Coenzym-A + Cholin $\xrightarrow{\text{Cholin-acetylase}}$ Acetylcholin + Coenzym-A

Die chemische Struktur des ACh:



Die Acetylgruppen bei der ACh-Bildung stammen letzten Endes immer vom Acetyl-Coenzym-A (Acetyl-Co-A) ab, das jedoch nur in den Mitochondrien gebildet werden kann, da nur dort die für ihre Syn-

diese notwendigen Enzyme (Acetyl-Co-A-Synthetase und Pyruvatdehydrogenasekomplex) zur Verfügung stehen. Normalerweise ist die Membran der Mitochondrien für Acetyl-Co-A undurchlässig. Mit Hilfe der Zitratsynthase kann jedoch Acetyl-Co-A mit Oxal-Acetat gekoppelt werden, wobei Zitrat entsteht, für welches die Mitochondrienmembran gut permeabel ist. Extramitochondrial kann das Zitrat dann durch die Zitratlyase in Gegenwart von Co-A und ATP wieder in Acetyl-Co-A und Oxal-Acetat umgewandelt werden.

Das Cholin stammt zumindest aus vier Quellen:

- a) Freies Cholin, das normal in einer Konzentration von 10 $\mu\text{mol/l}$ im Serum vorliegt.
- b) Eventuell - zumindest wenn andere Quellen fehlen oder unzureichend sind - dient der Zerfall cholinhaltiger Phospholipide als Quelle.
- c) Aus dem Soma entlang des Axons in die Nervenendigung transportiertes ACh.
- d) Als Hauptquelle ist das bei der ACh-Spaltung anfallende Cholin anzusehen, das zur Wiederverwertung zusätzlich durch ein schnelles Transportsystem, das an der motorischen Endplatte neben dem weit verbreiteten langsamen Transportsystem existiert, aus dem synaptischen Spalt wieder in die Nervenendigung aufgenommen wird.

Die ACh-Synthese spielt sich einerseits im Cytoplasma ab, da ein großer Teil der Cholinacetylase frei im Cytoplasma vorliegt, andererseits an den synaptischen Vesikeln, deren Oberfläche auch mit dem Enzym besetzt ist. Wie das synthetisierte ACh in die Vesikel gelangt, ist noch unklar, der Transport muß aber direkt oder indirekt an eine Energiequelle gekoppelt sein.

Der ACh-Spiegel wird - zumindest in cholinergen Säugetiersynapsen - relativ konstant gehalten, wobei der Regelmechanismus noch

nicht geklärt ist. Es ist eine enorme Steigerung der Syntheserate möglich, die, wenn keine Cholinesterasehemmer präsent sind, selbst bei Reizfrequenzen von 20 Herz für die Dauer von fünf Minuten mit der Freisetzung schritthält. Anschließend erfolgt sogar ein "over-shoot" über das Ausgangsniveau hinaus: man spricht von "rebound-ACh".

Es scheint nur ein kleiner Teil des ACh für die spontane oder durch Aktionspotentiale (AP) induzierte Freisetzung als "unmittelbar zur Verfügung stehende Fraktion" zur Verfügung zu stehen. Eine größere Depotfraktion kann nur mit einer gewissen Verzögerung mobilisiert werden. Dafür spricht neben der Erkenntnis aus Versuchen mit radioaktiv markiertem ACh, daß neugebildeter Transmitter bevorzugt freigesetzt wird (37, 165, 194), der Befund, daß die ACh-Freisetzung pro Impuls bei unphysiologisch hohen Impulsraten auf ein nahezu konstantes Niveau abfällt (252).

Wenn man die Synthese von ACh blockiert - z.B. durch Hemicholin 3 (s. u.) - wird trotz anhaltender Reizung der Nervenendigung nach kurzer Zeit keine ACh-Freisetzung mehr registriert, obwohl sich noch ACh in der Nervenendigung nachweisen läßt. Man spricht hier von einer "stationären Fraktion". Ein ACh-Austausch zwischen diesen drei Fraktionen scheint möglich zu sein.

Eine vierte Fraktion bildet das sogenannte "surplus-ACh", das bei Zusatz von lipidlöslichen, also membrangängigen Cholinesterasehemmern entsteht und nach deren Entfernung wieder verschwindet. Das surplus-ACh scheint also in der Nervenendigung zu entstehen, aber nicht in Vesikeln gespeichert zu werden. Dies spricht für eine Cholinesterase-Aktivität innerhalb der Nervenendigungen (252).

Den morphologischen Korrelaten der ersten drei Fraktionen entsprechen nach heutiger Auffassung drei verschiedene Vesikelfrak-

tionen, wobei die der präsynaptischen Membran konzentriert an den sogenannten aktiven Zonen (s. u.) anliegenden Vesikel die unmittelbar verfügbare Fraktion bilden. Die zahlreichen, diffus in der Nervenendigung verteilten, restlichen Vesikel, von denen sich ein Teil zur präsynaptischen Membran hinbewegt, sind demnach die Speicher- bzw. Depotfraktion aus denen die erste Fraktion ersetzt wird (225, 253).

2.2. Die Acetylcholinesterase (AChE)

Infolge der schnellen enzymatischen Spaltung durch die substratspezifische Acetylcholinesterase (AChE) im synaptischen Spalt, wirkt das ACh normalerweise nur sehr kurz (1-2 msec) an der subsynaptischen Membran. Bei dieser hydrolytischen Spaltung, die in weniger als einer Millisekunde an aktiven Zentren des Enzyms stattfindet, entstehen Cholin und Essigsäure. Die Spaltprodukte werden zum größten Teil wieder in die Nervenendigung aufgenommen und dort zur Resynthese des ACh verwendet. Die Struktur der AChE und der chemische Ablauf des ACh-Abbaues sind geklärt (z.B. 173).

Die AChE wird sowohl von der Muskel- als auch von der Nervenzelle sezerniert und in der Basalmembran des synaptischen Spaltes verankert. Außer im synaptischen Spalt kommt die AChE, die auch echte oder spezifische Cholinesterase genannt wird, auch in den Erythrozyten vor. Das Plasma und die übrigen Körpersäfte enthalten eine, von intakten Leberzellen gebildete, sogenannte unspezifische oder Pseudocholinesterase.

Hemmt man die AChE, wird das ACh durch Diffusion aus dem synaptischen Spalt entfernt. Die im Plasma vorhandene Pseudocholinesterase spaltet die abdiffundierten ACh-Moleküle. Klinisch spielt die Pseudocholinesterase praktisch nur in der Anästhesie eine

Rolle, indem sie die Wirkungsdauer des depolarisierenden Muskelrelaxans Suxamethonium beschränkt. Dieser Ester aus Succinyl und Cholin, der auch als Succinylcholin bekannt ist, hat eine stärkere Affinität zum AChR als ACh, kann aber nicht von der strukturgebundenen AChE der neuromuskulären Synapse, sondern nur von der Pseudocholinesterase gespalten werden. In den seltenen Fällen von genetisch bedingtem Pseudocholinesterase-Mangel führt der Einsatz von Succinylcholin somit zu den bekannten Komplikationen im Aufwachraum. Heute ist man in der Lage, die gefährdeten Patienten durch laborchemische Methoden zu ermitteln.

2.3. Der Acetylcholinrezeptor (AChR)

Die Wirkstätte der ACh-Moleküle ist ein pentamerer Glykoprotein: der in die subsynaptische Membran integrierte Acetylcholinrezeptor (AChR). Er besteht aus vier verschiedenen, transmembranösen Polypeptiden mit einem Molekulargewicht von insgesamt etwa 250 000. Zwei der fünf Polypeptide, die alpha-Ketten, sind identisch und bilden die ACh-Bindungsstellen. Gelangen ACh-Moleküle an diese Bindungsstellen, wird eine Konformationsänderung des Rezeptorkomplexes ausgelöst, die zur Öffnung des Ionenkanals führt.

Die intrazellulären AChR, die nach ihrer Synthese zuerst im Golgi-Apparat nachzuweisen sind (82), bilden den Pool, aus dem innerhalb der folgenden drei Stunden die Rezeptoren der Membran rekrutiert werden (50). Der energieabhängige Transport an das Sarkommembran geschieht offensichtlich mit Hilfe AChR-haltiger Vesikel, die mit der Membran verschmelzen (83). In jungen Zellkulturen aus Muskelursegmenten ist der Einbau von neugebildeten AChR gleichmäßig über die Muskelfasermembran verteilt (107), während er bei

älteren Präparaten bevorzugt an Stellen mit hoher AChR-Dichte erfolgt (90).

Durch Endocytose werden kleine, AChR-haltige Membranabschnitte zum lysosomalen Kompartiment der Zelle befördert, wo der energieabhängige, proteolytische Abbau stattfindet (49, 68, 94, 153). Die Halbwertszeit der AChR ist spezieabhängig und beträgt für extrasynaptische AChR ca. 8-30 Stunden (20, 34, 48, 49, 95, 175), für synaptische AChR ca. 10-13 Tage (49).

Insgesamt ergibt sich folgendes Bild: Der Abbau von AChR erfolgt durch Endocytose kleiner, rezeptorhaltiger Membranabschnitte, deren Ersatz möglicherweise durch Einbau neu synthetisierter Rezeptoren und/oder durch Rekrutierung von extrasynaptischen AChR (245).

2.4. Axonaler Transport, trophische Faktoren

Die extrem langgestreckte Form von Nervenzellen erfordert zur Aufrechterhaltung eines funktionierenden Zellstoffwechsels leistungsfähige axonale Transportmechanismen.

Man kann zwei verschiedene proximo-distale Transportsysteme im Axon unterscheiden: ein schnelles (etwa 400 mm/die) und ein langsames (1-10 mm/die). Daneben existiert auch ein schnelles (200-300 mm/die) retrogrades Transportsystem zum Soma der Nervenzelle. Im Gegensatz zur langsamen Komponente liegen beim schnellen System die Materialien membrangebunden, das heißt als Vesikel vor (3, 98, 217, 236).

Die AChE wird vom Soma der Nervenzelle, ihrem Produktionsort, größtenteils durch das langsame, zu einem kleineren Teil (10-15%) auch durch das schnelle Transportsystem in die Nervenendigung be-

fördert. Von dort gelangt sie weiter an die subsynaptische Membran und soll somit einen Anteil der im synaptischen Spalt wirkenden AChE darstellen. Dafür spricht, daß sich dort nach Denervierung die AChE-Menge innerhalb von zwei Wochen signifikant vermindert (252).

Ein großer Anteil der AChE der Endplatte steht unter neurotropher Kontrolle, woran auch der axoplasmatische Transport beteiligt ist. Wenn man bei der Ratte den zugehörigen Nerven eines Muskels durchtrennt, verringert sich die AChE-Menge der Endplatte um 60% (88). Aber weder Nervendurchtrennung noch Behinderung des axonalen Transportes haben einen totalen AChE-Verlust der Synapse zur Folge. Man kann sogar acht Monate nach Denervierung noch histochemisch AChE an der Endplatte nachweisen (39). Es existiert folglich eine postsynaptische Einflußnahme auf die AChE-Aktivität, wie auch die Ergebnisse weiterer Autoren vermuten lassen (z.B. 91, 196, 249).

Die Cholinacetyltransferase (= Cholinacetylase = ChAc) wird - wie die AChE - nach ihrer Bildung im Soma hauptsächlich langsam, aber zu einem geringen Teil auch schnell in die Nervenendigung transportiert.

Es findet zwar auch ein proximo-distaler ACh-Transport statt, er scheint aber bei der Impulsübertragung keine Rolle zu spielen.

Colchicin blockiert den schnellen Transport wahrscheinlich durch Zerstörung der Mikrotubuli. Chronische oder systemische Applikation von Colchicin hat ähnlich wie lokale Anwendung kaum oder keine Wirkung auf die neuromuskuläre Übertragung. Man ersieht daraus, daß die Nervenendigungen bei ihrem Transmitter-turnover nicht unmittelbar vom schnelleren Transport von ACh oder ChAc abhängig sind. Beide Applikationsformen verursachen aber eine Ausdehnung des ACh-sensiblen Membranbereiches der Muskelfaser, und

zwar soweit, daß deren ganze Oberfläche auf ACh reagiert. Aber auch andere Alterationen des Nerven - einschließlich dessen Durchtrennung - und des zugehörigen Muskels verursachen ein mehr oder weniger ausgeprägtes Auftreten von extrasynaptischen AChR (12, 62, 106, 114, 131, 162, 200, 240), die offensichtlich erst gebildet werden müssen (78, 99, 138). Da die Ausbildung von ACh-sensiblen Bereichen außerhalb der Endplatte sowohl an innervierten als auch denervierten Muskelfasern ausgelöst werden kann, spielen bei der Beschränkung der AChR auf die Endplattenregion offensichtlich nicht nur nervale Faktoren eine ausschlaggebende Rolle. Man weiß heute, daß der Mechanismus, der die Ausdehnung des ACh-sensiblen postsynaptischen Membrananteiles kontrolliert, komplizierter aufgebaut sein muß. Zumindest scheint ein trophischer Faktor, der durch das schnelle Transportsystem befördert und von der Nervenendigung freigesetzt wird, dabei eine Rolle zu spielen (105, 162). Ferner ist - elektrisch oder nerval ausgelöste - Muskelaktivität (26, 123, 124, 159), wobei das Erregungsmuster in die Auswirkung auf die räumliche Begrenzung der AChR mit eingeht (160, 181), daran beteiligt. Dabei wird aufgrund verminderter Syntheserate der Rezeptoren (155, 195) bei unveränderter Halbwertszeit der extrasynaptischen AChR (29, 104, 155) deren Dichte vermindert.

Es existieren auch Faktoren, die die Ausbildung der ACh-Sensibilität erst verursachen. Appliziert man mittels spezieller Methodik auf einer Muskelfasermembran einen Nervenextrakt, so wird dieser Membranbereich sensibilisiert (241, 242).

Trophische Faktoren werden auch für andere Phänomene verantwortlich gemacht, so zum Beispiel für die Veränderungen von Muskelfasern nach Neuinnervierung durch einen Nerven, der vorher einen anderen Muskelfasertyp versorgt hat (43, 144). Man könnte von Hybridisierung sprechen, da einige Eigenschaften der alten Muskelfaser erhalten bleiben, jedoch andere (der Großteil) der Muskel-

faserart entsprechen, die der neue Nerv vorher versorgt hat (59, 243).

3. BAU DER NEUROMUSKULÄREN SYNAPSE

Wie bei allen chemischen Synapsen ist auch bei der neuromuskulären Synapse die präsynaptische Endigung durch einen synaptischen Spalt von der subsynaptischen Membran der postsynaptischen Seite getrennt. Die postsynaptische Membran bildet einerseits sogenannte primäre Einfaltungen, in denen die Endknöpfe der Nervenendigung wie in Taschen eingebettet sind, andererseits weist die subsynaptische Membran sogenannte sekundäre Einfaltungen auf.

3.1. Der präsynaptische Anteil

Im allgemeinen findet man eine direkte Beziehung zwischen der Größe der Endplattenregion und dem Durchmesser der Muskelfaser. Die Elektronenmikroskopie deckt den im Prinzip ähnlichen Aufbau sämtlicher neuromuskulärer Synapsen bei allen untersuchten Wirbeltieren auf. Die Nervenendigung wird von einer nicht ganz 10 nm dicken Membran umgeben. Dieses Axolemm und die Membran der Schwann'schen Zellen werden durch einen Spalt von ca. 10 nm getrennt, der offensichtlich keine verbindenden Substanzen enthält. Bis auf die Verdickungen gegenüber den Einmündungen der subsynaptischen Falten hat das Axolemm über das ganze Neuron hinweg gleiche Stärke und Aussehen. An

den Verdickungen befinden sich meistens Anhäufungen von Vesikeln, von denen einige mit der Membran der Nervenendigung zu verschmelzen scheinen. Ferner sind in regelmäßigen Abständen Fortsätze von Schwann'schem Zellcytoplasma zu erkennen. An der Stelle, an der die Schwann'schen Zellfortsätze und das Axolemm zusammentreffen, ist die präsynaptische Membran (das Axolemm) von dichten Filamenten umgeben.

Mit Hilfe von Gefrierschnitten gelang verschiedenen Forschungsgruppen der Nachweis, daß die präsynaptischen Membranverdickungen die sogenannten aktiven Zonen des Axolemm begrenzen (57, 112, 191). Nach Erregung der Synapse sind direkt neben diesen Verdickungen kleine Vertiefungen und Erhebungen zu beobachten. Es liegt nahe zu vermuten, daß es sich hierbei um mit der Membran vereinigte Vesikel handelt. Man könnte daraus eine fixe Anzahl von Transmitterfreisetzungsorten ableiten. Inzwischen ist nachgewiesen, daß die Exocytose der Vesikel genau zum gleichen Zeitpunkt wie die Transmitterfreisetzung stattfindet. Dabei entleert je ein Vesikel pro entladene Quantum seinen Inhalt (113).

Die synaptischen Vesikel kommen im distalen Abschnitt des Axons nur in der Nervenendigung vor. Größe, Anzahl und Verteilung der Vesikel pro Endplatte scheinen von der Faserart und dem Funktionszustand der Nervenendigung abzuhängen. Sie enthalten hauptsächlich den Neurotransmitter ACh, daneben aber auch ATP und andere Moleküle.

Gefrierschnitte zeigen, daß die synaptischen Vesikel kugelförmig sind. Sie haben einen Durchmesser von ca. 50 nm, sind von einer Membran umgeben und normalerweise elektronendurchlässig. Allerdings gibt es auch komplexe, kleinere Vesikel, die einen deutlichen zentralen Kern aufweisen und deren Oberfläche mit kleinen Partikeln besetzt ist. Vermutlich sind diese sogenannten komplexen Vesikel ein Zwischenstadium bei der Membranwiedergewinnung zur

Produktion einer neuen Vesikelgeneration während der synaptischen Aktivität (111).

Es liegen Hinweise dafür vor, daß gerade diese neu entstandenen Vesikel die höchste Kapazität für die Aufnahme von neu synthetisiertem ACh besitzen und bevorzugt zur Transmitterfreisetzung herangezogen werden (225, 253). Es existiert demzufolge zumindest eine Vesikelfraktion mit beschleunigtem Exo- Endocytosecyclus. Die funktionelle und metabolische Heterogenität der Vesikel erklärt somit den scheinbaren Widerspruch, daß sie sowohl Transmitter speichern als auch bei Bedarf freisetzen können. Falls die synaptischen Vesikel dem morphologischen Korrelat der ACh-Quanten entsprechen, muß man die ursprüngliche Ansicht von Del Castillo und Katz (46), die für die Freisetzung jedes Quantums die gleiche Wahrscheinlichkeit angenommen haben, revidieren.

Es ist inzwischen klar, daß der Vesikelkreislauf komplizierter aufgebaut ist und nicht nur als ein Cyclus gedeutet werden kann (225).

Die zahlreichen Mitochondrien befinden sich oft in dem Teil der Nervenendigung, der der Schwann'schen Zelle anliegt. Sie sind kleiner und dünner als die der anliegenden Muskelfaser und gehen bei Alteration auch vor letzteren zugrunde.

Neurofilamente kommen nicht nur in der Nervenendigung vor, sind also hierfür nicht charakteristisch.

Der Transmitter ACh ist bis heute noch nicht mikroskopisch spezifisch und eindeutig darzustellen. Biochemisch konnte durch Analyse der vesikelreichen Fraktionen von Ultrazentrifugationsansätzen eine Verbindung zwischen synaptischen Vesikeln und ACh nachgewiesen werden (252).

3.2. Der synaptische Spalt

Die Entfernung zwischen Axolemm und subsynaptischer Membran beträgt 40-50 nm. Dieser sogenannte synaptische Spalt kommuniziert frei mit dem extrazellulären Raum und enthält die Basalmembran, die bis in die Faltenränder der subsynaptischen Membran reicht. Die Basalmembran umgibt die Schwann'schen Zellen und die Muskelfaser. Sie besteht aus einem unnachgiebigen, festen Material, das auch nach Durchtrennung des zugehörigen Nerven der neuromuskulären Synapse erhalten bleibt. Sogar bei Muskelfasernekrosen hält sie nach dem Sarkolemmuntergang den Muskelfaserinhalt zusammen. Sie dient wahrscheinlich sowohl als Stütze im Aufbau als auch als ein selektiver Filter, der die schnelle Diffusion von ACh an der neuromuskulären Synapse ermöglicht. Sie ist auch dasjenige Material, in dem die AChE, verankert mit ihrem kollagenähnlichen Fortsatz, konzentriert vorliegt.

Der synaptische Anteil der Basalmembran läßt sich immunologisch determinieren (213). Seine Spezialisierung findet ihren Ausdruck in der Kontrollfunktion, die er offensichtlich über die Lokalisation der einzelnen Elemente der neuromuskulären Synapse ausübt (28, 214). Zum Beispiel ist es bekannt, daß die synaptische Basalmembran und/oder die Schwann'schen Zellen für das Angehen von Nerven- und Muskeltransplantaten, das heißt bei der Ausbildung neuer Synapsen, die meist an den ursprünglichen Membranabschnitten geschieht, äußerst wichtige Faktoren sind, ohne die eine Reinnervation praktisch aussichtslos erscheint (14, 28, 30, 172, 214, 231).

3.3. Der postsynaptische Anteil

Die Endknöpfe der Nervenendigung liegen, wie oben erwähnt, in

Mulden der Muskelfaser, den primären postsynaptischen Falten. Diese Mulden zeigen, je nach Spezies und Muskel, unterschiedliche Tiefe, Form und Größe. Der Bereich der postsynaptischen Membran, der direkt gegenüber den Endknöpfen der Nervenendigung liegt, zeigt mehr oder weniger ausgeprägte sekundäre Einfaltungen und wird als subsynaptische Membran bezeichnet. Durch die Einfaltungen entsteht ein Längenverhältnis von etwa 1:10 zwischen prä- und postsynaptischer Membran. Es scheint erwähnenswert, daß es auch postsynaptische Membranen gibt, die keine Sarkolemmfältelung zeigen - bei den Fischen ist dies sogar die Regel.

Im elektronenmikroskopischen Bild der subsynaptischen Membran erscheinen die Kämme der Falten elektronendichter als die restliche Muskelfasermembran. Auf der gesamten subsynaptischen Membran ist im Elektronenmikroskop ein verschwommener Saum zu erkennen.

Es ist gelungen, 90% des gesamten AChE-Gehaltes der neuromuskulären Synapse an der subsynaptischen Membran nachzuweisen. Im Gegensatz zu den AChR verteilen sich die Enzyme zur Spaltung des ACh gleichmäßig auf der subsynaptischen Membran. Verschiedene Autoren berichten von einer Bindungsstellendichte von ca. $2\,500 - 3\,500/\mu\text{m}^2$, die somit an den Faltenspitzen um den Faktor zehn niedriger liegt als die der AChR (z.B. 149).

Man kann die AChE durch limitierte Proteolyse von der subsynaptischen Membran ablösen, ohne dabei die AChR zu irritieren. Da hierbei im Elektronenmikroskop ein Verschwinden des Saumes auf der subsynaptischen Membran zu beobachten ist, kann man daraus schließen, daß er die AChE enthält. Dies spricht für eine exponiertere Lage der AChE (15).

Den Ergebnissen mehrerer Forschungsgruppen entsprechend gilt die Existenz von AChE an der präsynaptischen Membran als gesichert. Einige vermuten sogar, daß 10% der gesamten AChE-Menge der präsy-

naptischen Membran anliegt, und die relative Dichte der AChE auf der prä- und postsynaptischen Seite aufgrund des Membranlängen-verhältnisses vergleichbar ist (z.B. 182).

Der AChR hat einen hydrophilen, in den synaptischen Spalt ragenden Anteil und besteht aus mehreren Untereinheiten. Gefrierschnitte von Säugetier- und Froschendplatten zeigen elektronenmikroskopisch intramembranöse Partikel von ca. 12 nm Durchmesser (112, 177). Bei dem AChR in Zitterrochen (*Torpedo californica*) handelt es sich um einen zylindrischen, intramembranösen Körper von ca. 10x10 nm, der etwa 5,5 nm in den synaptischen Spalt und ca. 1,5 nm in das Cytoplasma ragt (139, 209). Er zeigt ferner auf der Seite des synaptischen Spaltes einen etwa 2,5 nm messenden Krater, der sich bis auf 0,5 nm auf der intrazellulären Seite verjüngt (198). Der Rezeptorkomplex besteht wahrscheinlich aus zwei Komponenten: einer Bindungskomponente für ACh und andere Substrate, und einem Ionenkanal, dessen Öffnung durch Reaktion geeigneter Substanzen mit der Bindungskomponente ausgelöst wird (186, 187). Beide Teile sind ihrerseits wiederum aus mehreren Untereinheiten zusammengesetzt, die bezüglich Anzahl und Molekulargewicht selbst innerhalb von beispielsweise Zitteraal-Unterarten (Elektroplax) erhebliche Unterschiede aufweisen (z.B. 52, 60, 92, 137, 184, 219). Bei Zitterrochen (*Torpedo californica*) bilden zum Beispiel vier verschiedene Polypeptidketten mit einem Molekulargewicht von 40 000, 50 000, 60 000 und 65 000 Dalton in einem stöchiometrischen Verhältnis von 2:1:1:1 die Bindungskomponente, wobei die 40 000-Einheit vermutlich die ACh-Bindungsstelle enthält (157).

Die insgesamt 25-50 Millionen Rezeptoren pro Endplatte sind bei den Wirbeltieren nicht gleichmäßig über die ganze subsynaptische Membran verteilt, sondern sitzen hauptsächlich auf den Spitzen der subsynaptischen Falten. Dort beträgt ihre Dichte ca. 5 000-7 500 Moleküle/ μm^2 (z.B. 192, 193). Bei Versuchen mit markiertem

alpha-Bungarotoxin (alpha-BTX), einem Schlangengift, das irreversible, curareähnliche Wirkung besitzt, und von dem angenommen wird, daß es dieselben Bindungsstellen besetzt wie ACh, wurden ca 30 000 Bindungsorte/ μm^2 beobachtet, was für etwa 2-4 Bindungsorte pro Molekül spricht (13, 149). Verschiedene Forschungsgruppen berichten, daß elektronenmikroskopische Untersuchungen an alpha-BTX-gefärbten Präparaten auch Hinweise für ein präsynaptisches Vorkommen von AChR bieten (174, 182). Dagegen spricht allerdings, daß fünf Tage nach Denervierung keine Veränderung der AChR-Verteilung und Gesamtzahl festzustellen ist. Vermutlich ist die präsynaptische Anfärbung nur sekundärer Natur, da an Stellen, an denen keine postsynaptischen AChR nachzuweisen sind, auch die präsynaptische Membran keine alpha-BTX-Bindungskapazität aufweist (73, 211).

In normal innervierten, reifen Skelettmuskelfasern sind die AChR praktisch nur auf den Endplattenbereich beschränkt (45, 51, 97). Wie schon weiter oben erwähnt, führt Denervierung in der Regel dazu, daß die gesamte Muskelfasermembran ACh-sensibel wird. Die Dichte und Gesamtzahl der synaptischen AChR bleibt dabei unverändert, während die der extrasynaptischen AChR von ca. 20/ μm^2 auf ca. 100-800/ μm^2 zunimmt (12, 13, 79, 89, 97, 161, 178, 180). Unreife embryonale Muskelfasern zeigen eine ähnliche Verteilung der AChR (51, 97).

Man muß aufgrund von anatomischen, biochemischen (24), immunologischen (7, 60, 201, 244), metabolischen (155), physiologischen und weiteren Eigenschaften (s. o. und 62) zwischen den eigentlichen synaptischen Rezeptoren und den extrasynaptischen AChR unterscheiden. Die embryonalen extrasynaptischen AChR sind den nach Denervierung auftretenden extrasynaptischen AChR sehr ähnlich. Auch die etwas dichter stehenden, an den Muskelfaserenden, das heißt an der Verbindungsstelle von Muskelfaser und Sehne nachgewiesenen (130), noch nicht eingehend erforschten AChR, differieren wahrscheinlich von den synaptischen AChR (252). Heute nimmt man allgemein an, daß die

extrasynaptischen AChR durch eine noch nicht näher definierte Folge von Ereignissen in synaptische AChR umgewandelt werden (z.B. 62).

4. FUNKTION DER NEUROMUSKULÄREN SYNAPSE

Ein bis in die Nervenendigung fortgeleitetes Aktionspotential (AP) oder auch direkte Reizung der Nervenendigung führt zur Freisetzung des Transmitters ACh, der innerhalb eines Bruchteiles einer Millisekunde an die Rezeptoren der subsynaptischen Membran gelangt. Die Verbindung des ACh mit einem Rezeptor verursacht an der postsynaptischen Membran kurzzeitig einen drastischen Permeabilitätsanstieg für kleine Kationen (226,227). Durch die Ladungsverschiebung wird der Membrankondensator depolarisiert, und es entsteht ein Endplattenpotential, das bei Erreichen des Schwellenwertes nach dem "Alles-oder-Nichts"-Gesetz ein Muskelaktionspotential auslöst und damit letztlich eine Kontraktion der Muskelfaser. Das ACh wird im synaptischen Spalt von der AChE innerhalb einer Millisekunde gespalten, und die Spaltprodukte werden größtenteils wieder in die Nervenendigung aufgenommen. Die gesamte neuromuskuläre Übertragung - von der Depolarisation der Nervenendigung bis zum ACh-Abbau - dauert 10-20 msec. Die für die vitalen Funktionen so entscheidende neuromuskuläre Transmission ist mit einem beträchtlichen "Sicherheitsfaktor" ausgestattet: In der Regel setzt ein Nervenaktionspotential 80% mehr ACh frei als zur Triggerung eines Endplattenpotentials notwendig wäre.

Endplattenpotentiale (EPP) sind lokale Depolarisationen der postsynaptischen Membran, die bei Erreichen des Schwellenwertes von ca. 50 mV ein Muskelaktionspotential auslösen. Je nach ihrer Amplitude, die unter anderem auch von der präsynaptisch freigesetzten ACh-Menge abhängt, können sie also über- oder unterschwellig sein. Die Änderung der postsynaptischen Membranleitfähigkeit dauert nur die kurze Zeitspanne von etwa 1 msec, in der das ACh mit den Rezeptoren reagiert. Der weitere Verlauf eines somit ausgelösten EPP folgt den passiven elektrischen Eigenschaften der Muskelfasermembran.

Miniatur-Endplattenpotentiale (MEPP) werden auch in ruhenden Muskelfasern registriert. Ihre Frequenz folgt einer statistisch beschreibbaren Wahrscheinlichkeit von durchschnittlich etwa 1/sec. Sie entstehen wie die EPP nur an der subsynaptischen Membran und breiten sich - wie unterschwellige EPP - von dort elektrotonisch aus. Die Amplituden der MEPP sind in der Regel um ein ganzzahliges Vielfaches kleiner als die der normalen EPP, ihre Pharmakologie ist jedoch identisch. MEPP werden anscheinend durch gleich große ACh-Mengen ausgelöst, die man Quanten nennt (46). Das morphologische Korrelat dieser Quanten sind offensichtlich die synaptischen Vesikel (oder Bläschen), von denen jedes einzelne ca. 10 000 Moleküle ACh enthält (147, 252).

Die physiologische Bedeutung der MEPP und der von verschiedenen Autoren (z.B. 145) beschriebenen, sogenannten "kleinen"- oder "Sub-MEPP" ist noch nicht bekannt.

Neben der Freisetzung von ACh in Form von Quanten existiert ein stetiger, quantitativ sehr viel größerer, molekularer ACh-Efflux, der die Endplatte um ca 70 μ V depolarisiert (133). Manche Schätzungen besagen, daß nur 1-3% des ACh in Form von Quanten freigesetzt wird (58).

4.1. Präsynaptische Vorgänge

In neuromuskulären Synapsen kann zu jedem Zeitpunkt mit gewisser statistischer Wahrscheinlichkeit ein Quantum Transmitter freigesetzt werden. Diese wird durch ein Nervenaktionspotential oder experimentelle Reizung der Nervenendigung für kurze Zeit erheblich vergrößert, so daß innerhalb einer Millisekunde einige Hundert Quanten freigesetzt werden, die dann an der subsynaptischen Membran das EPP auslösen. Obwohl die Quantentheorie als erwiesen gilt, ist es immer noch nicht gelungen, den genauen Freisetzungsmechanismus der Quanten nachzuweisen. Statistische Berechnungen weisen auf eine fixe Anzahl von Freisetzungsorten hin, was mit elektronenmikroskopischen Beobachtungen in Einklang gebracht werden kann. Zur Erklärung der Quantennatur der ACh-Freisetzung gibt es zwei Theorien:

a) Vesikel-Theorie

Es liegt nahe, in den Vesikeln das histologische Korrelat der ACh-Pakete zu sehen, die ihren Inhalt in den synaptischen Spalt freigeben können (z.B. 33). Die Elektronenmikroskopie deutet darauf hin, daß sie sich direkt neben großen, intramembranösen Partikeln der präsynaptischen Membran, an den sogenannten aktiven Zonen, mit dieser vereinigen und so ihren Inhalt durch Exocytose in den synaptischen Spalt entleeren (32, 111). Nach Barnard (15) wird das ACh diagonal auf die Kuppen der subsynaptischen Einfältelungen ausgestoßen, wo die AChR-Dichte am höchsten ist. Hierdurch ließe sich deren Lokalisation erklären.

b) Cytosol-Theorie

Das freie ACh des Cytosoles wird durch kalziuminduzierte, kurzzeitige Öffnung von Kanälen in Form von Quanten freigesetzt, wobei die Anzahl der freigesetzten Pakete von der Anzahl und Öffnungsdauer der Kanäle abhängt, die als Bestandteile von Multienzymkom-

plexen in die präsynaptische Membran integriert sind. Aufgabe dieser Multienzymkomplexe ist unter anderem auch die ausreichende und reversible Bindung von freiem, axoplasmatischem ACh. Die Vesikel dienen in diesem Fall nur als Speicher, die den Cytosol-Pool bei Bedarf wieder auffüllen (z.B. 120).

Die meisten Autoren bevorzugen die Vesikel-Hypothese, die insgesamt ein abgerundeteres Bild bietet, die elektronenmikroskopischen Befunde zu erklären vermag und als Analogie zur Transmitterfreisetzung an adrenergen Synapsen gewertet werden kann.

4.2. Die Rolle des Kalziums

Die Depolarisation der Nervenendigung öffnet außer Natriumporen auch selektive Kalziumkanäle, die es den Kalziumionen ermöglichen, entlang ihres elektrochemischen Gradienten (in Ruhe etwa 1:10 000) in die präsynaptische Endigung zu strömen. Das Ausmaß der Leitfähigkeitsänderung und damit des Kalziuminflux hängt unter anderem von der Höhe der Depolarisation ab. Die Anzahl der freigesetzten Quanten zeigt wiederum ein proportionales Verhältnis zur Konzentration der freien, intrazellulären Kalziumionen an der präsynaptischen Membran. Bei erniedrigter extrazellulärer Kalziumionenkonzentration werden pro Aktionspotential weniger Quanten als normal freigesetzt, aber der ACh-Gehalt der einzelnen Pakete bleibt dabei unbeeinflusst. Hält man den extrazellulären Raum frei von Kalziumionen, vermag ein Aktionspotential keine Transmitterfreisetzung auszulösen, obwohl es bis in die Nervenendigung fortgeleitet wird.

Da die MEPP weniger von der extrazellulären Kalziumionenkonzentration beeinflusst werden als die EPP, scheint die spontane Transmitterfreisetzung mehr von einem intrazellulären Kalziumionenspeicher

abhängig zu sein. Theophyllin und andere Methylxanthinderivate erhöhen die MEPP-Frequenz, wohingegen Dantrolen den (die) Kalziumionenspeicher veranlaßt (veranlassen), die Kalziumionen wieder zu resorbieren, das heißt die MEPP-Frequenz senkt. Dantrolen und Theophyllin beeinflussen weder die Funktion noch die Integrität der Mitochondrien, die eventuell als intrazelluläre Kalziumionenspeicher in Frage kommen würden (222).

Die Rolle der Kalziumionen bei den Sub-MEPP und dem stetigen, molekularen ACh-Efflux ist noch nicht bekannt.

Die Theorien über den Wirkungsmechanismus der Kalziumionen haben rein spekulativen Charakter. Man weiß, daß kontraktile Systeme, die wie oben erwähnt auch in der Nervenendigung vorkommen, durch Kalziumionen aktiviert werden. Das interessanteste Modell ist aber nach wie vor, daß sie die negativen Festladungen der Vesikeloberfläche und der Innenseite der präsynaptischen Membran abschirmen, so daß eine Annäherung der Vesikel an die präsynaptische Membran begünstigt wird. Durch das Zusammenwirken von vier Kalziumionen verschmilzt jeweils ein Vesikel an den aktiven Zonen mit der präsynaptischen Membran und entleert seinen Inhalt in den synaptischen Spalt. Werden die Kalziumionen wieder entfernt, verursacht der Wechsel der Oberflächenspannung der Nervenendigungsmembran ein Aussprossen neuer Vesikel (237). Die Entfernung der Kalziumionen geschieht möglicherweise durch kalziumbindende Proteine, Aufnahme in Mitochondrien oder kalziumspeichernde Vesikel und Ausschleusung aus der Nervenendigung (136).

4.3. Postsynaptische Vorgänge

Ein freigesetztes Quantum ACh besteht nach neuesten Schätzungen aus ca. 10 000 Molekülen. Davon werden 10-50% durch die AChE gespalten, bevor sie die Rezeptoren überhaupt erreichen (z.B. 42). Nach der nur Bruchteile von Sekunden dauernden Diffusion bleiben also ca. 5-9 000 Moleküle übrig, die nur etwa 2-3 000 Rezeptoren aktivieren, da ein Zusammenwirken von 2-4 ACh-Molekülen dazu notwendig ist (1, 149). Die Aktivierung durch ACh führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors. Gleichzeitig mit der Konformationsänderung erfolgt eine Membranleitfähigkeitserhöhung für kleine Kationen (Na^+ , K^+ , Ca^{++}). Bei dieser kurzzeitigen Öffnung von Ionenkanälen fließen vor allem Natriumionen in die Muskelfaser, da für sie die treibende Kraft, die in erster Linie vom transmembranösen Konzentrationsgefälle und dem Gleichgewichtspotential abhängt, am größten ist (Gleichgewichtspotential von Natrium und Kalium: +55 mV bzw. -90 mV). Insgesamt strömen durch die zahlreichen Poren ca. 12 000 positive Ionen in das Zellinnere. Der Membrankondensator entlädt sich durch diesen Ionenstrom, einem Rauschstrom, und es entsteht eine Depolarisation von ca. 0,1-0,2 mV, die als Miniaturendplattenpotential (MEPP) bezeichnet wird.

Die Entstehung von Endplattenpotentialen (EPP), auch solcher mit überschwelliger Amplitude, beruht auf dem gleichen Prinzip, wobei sich die Wirkung der präsynaptisch freigesetzten ACh-Quanten addiert. MEPP und EPP sind also letztlich Folge eines Ionenstromes, den man mit Hilfe einer Spannungsklemme, mit der man das Membranpotential konstant hält, direkt messen kann.

Die Amplituden und Zeitverläufe der MEPP, MEP-Ströme, EPP und EP-Ströme werden auch von der AChR-Dichte und den passiven elektrischen Eigenschaften der Muskelfaser bestimmt.

Da jedes AChE-Molekül bis zu zehn Moleküle ACh pro Millisekunde zu

spalten vermag, ist der Neurotransmitter nur Sekundenbruchteile für die Aktivierung der AChR verfügbar (173). Unter diesen Umständen überleben die ACh-Moleküle nur selten, um weitere Rezeptoren zu aktivieren. Gelangen ACh-Moleküle durch Diffusion in die Blutbahn, erfolgt deren Abbau durch die Pseudo-ChE.

5. MODIFIKATION DER NEUROMUSKULÄREN REIZÜBERTRAGUNG

Wie schon weiter oben angeführt, scheint die präsynaptische Membran ebenfalls AChR und AChE zu enthalten, deren Existenz und Bedeutung jedoch umstritten ist. Sie spielen zumindest bei der Modifikation der Transmitterfreisetzung unter Normalbedingungen keine Rolle, da ein Nervenaktionspotential in der Regel ein EPP auslöst, das um ein Vielfaches größer ist, als zur Triggerung eines Muskelaktionspotentials notwendig wäre. Es könnte jedoch sein, daß sie in Ausnahmesituationen wie Streß oder Erschöpfung nach wiederholter Erregung gewisse Funktionen erfüllen (182).

5.1. Fazilitation, Augmentation, Potenzierung und Depression

Wenn man eine Synapse wiederholt stimuliert, ist die pro Impuls freigesetzte Transmittermenge nicht konstant, sondern eine Funktion der Frequenz und Dauer der vorausgegangenen Reizserie (16, 87, 118, 154). Die Prozesse, die die Transmitterfreisetzung beeinflussen, kann man in zwei Klassen unterteilen: Jene, die die Transmit-

terfreisetzung steigern (Fazilitation, Augmentation, Potenzierung) und jene, die sie vermindern (Depression).

Wenn aus irgendeinem Grund die durch einen Impuls freigesetzte ACh-Menge vorher erniedrigt gewesen ist, setzt die repetitive Reizung der Nervenendigung zunehmend mehr Quanten frei und verursacht somit eine stete Zunahme der EPP-Amplitude. Kinetische und pharmakologische Analysen lassen zumindest vier Prozesse unterscheiden: erste und zweite Komponente der Fazilitation, Augmentation und Potenzierung (auch posttetanische Potenzierung genannt) (117, 154, 167, 168, 169, 170, 250). Die Ursachen dieser Phänomene sind bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Bei der Potenzierung vermutet man den Grund einerseits in der Hyperpolarisation des Membranruhepotentials mit konsekutiver Erhöhung des Aktionspotentials, andererseits in einer vermehrten Bereitstellung oder "Mobilisation" des Transmitters. Die Fazilitation scheint ebenso wie die Potenzierung mit einer präsynaptischen Akkumulation von Natrium- und Kalziumionen verbunden zu sein (10, 132, 166, 208, 223, 246, 250).

Bei der Depression setzt ein zweiter Reiz im Durchschnitt weniger Quanten frei als der konditionierende Reiz. Sie ist der vorherrschende Effekt bei vorangegangenem hohem Quantengehalt einer Reizantwort. An der Depression könnte eine Erschöpfung des zur Freisetzung verfügbaren Transmitter-Pools beteiligt sein (18, 230). Da man von einer fixen Anzahl von Transmitterfreisetzungsorten der präsynaptischen Membran ausgeht, reicht ferner deren Auslastung durch die vorangegangene hohe Reizantwort möglicherweise noch in die nächsten Impulse einer Reizserie, wodurch weniger Vesikel mit der Membran verschmelzen könnten (128).

5.2. Pharmaka und toxische Substanzen

Ein Pharmakon oder eine toxische Substanz kann prinzipiell auf folgende Weisen die neuromuskuläre Übertragung blockieren:

- Hemmung der Erregungsfortleitung in die Nervenendigung
Diese Form der Blockade setzt man zum Beispiel durch Lokalanästhetika.
- Interaktion mit der Transmitterproduktion
Hemicholin-3 zum Beispiel hemmt das Cholintransportsystem der präsynaptischen Membran und somit die Cholinaufnahme in die Nervenendigung.
- Blockierung der Transmitterfreisetzung
Kalziumionenentzug oder Zusatz von Magnesium- oder Manganionen, die beide kompetitiv-antagonistische Wirkung zu Kalziumionen zeigen, blockieren die Transmitterfreisetzung. Ebenfalls eine Blockade der Transmitterfreisetzung verursacht das Botulinustoxin. Dieses Exotoxin des *Clostridium botulinum* verhindert die Exocytose der Vesikel, indem es sich mit der präsynaptischen Membran verbindet. Durch den physiologischen Abbau und Ersatz der präsynaptischen Membran kehrt die neuromuskuläre Funktion langsam wieder zurück.
- Hemmung durch Wirkung auf den AChR
 - a) Irreversible Hemmung
Alpha-Bungarotoxin zum Beispiel besetzt die ACh-Bindungsstellen des Rezeptors irreversibel, ohne die nötigen Ionenkanäle dadurch zu öffnen. Es ist demnach ein irreversibler Antagonist.
 - b) Reversible, kompetitive Hemmung
Wenn ein Pharmakon oder eine toxische Substanz durch Erhöhung der ACh-Konzentration wieder aus seiner Bindung mit dem Rezeptor

verdrängt werden kann, spricht man von kompetitivem Antagonismus. Ein klassisches Beispiel dafür ist Curare. Es weist eine etwas höhere Affinität zum AChR auf als der spezifische Transmitter ACh, kann aber nicht von der AChE abgebaut werden und gelangt deshalb von Rezeptor zu Rezeptor, jedoch ohne eine Depolarisation auszulösen. Abbau und Ausscheidung dieses Giftes erfolgen durch Leber und Niere. Allerdings hat Curare noch eine zweite, nicht kompetitive Wirkung. Es sieht so aus, als ob eine weitere Stelle der postsynaptischen Membran besetzt würde, dies aber zu einer Blockade oder Verlegung des geöffneten Kanals führt (134, 171). Es ist wahrscheinlich, daß andere, curareähnliche Stoffe, ebenfalls vergleichbare direkte Auswirkungen auf die Eigenschaften der Ionenkanäle haben.

c) Hemmung durch verlängerte Depolarisation der subsynaptischen Membran

Es gibt Substanzen wie zum Beispiel Succinylcholin oder Decamethonium, die am Rezeptor transmitteranalogue, jedoch längere und stärkere Wirkung entfalten. Die dadurch bedingte Dauerdepolarisation (deshalb auch "depolarisierende Muskelrelaxantien") der subsynaptischen Membran blockiert die neuromuskuläre Übertragung. Der ersten Konformationsänderung des Rezeptors, die in der Öffnung der Ionenkanäle ihren Ausdruck findet, folgt bei verlängerter Depolarisation eine erneute Konformationsänderung. In diesem Zustand ist keine Reizübertragung mehr nachzuweisen. Die Substanzen haben also eine Zweiphasenwirkung (z.B. 216).

Decamethonium hat nach neuesten Erkenntnissen eine zusätzliche blockierende Wirkung, die wie bei Curare durch eine Verlegung der Ionenkanäle erklärt werden kann (2).

d) Allosterische Hemmung

Man vermutet an den AChR zusätzliche Bindungsstellen für lokale Anästhetika und andere Pharmaka. Durch Anlagerung an diese zusätzlichen Bindungsstellen können sie eine sogenannte allosterische Hemmung verursachen (149).

e) Direkte Beeinträchtigung der Entstehung eines Muskelaktionspotentials an der Endplattenmembran

Für einige Pharmaka wie zum Beispiel Amantadin wurde eine direkte Störung der Ionenleitfähigkeit der AChR nachgewiesen (4).

- Hemmung der Cholinesterase

Es gibt irreversible Cholinesterasehemmer wie zum Beispiel manche Organophosphate und reversible wie zum Beispiel Neostigmin, einem Vertreter der Carbaminsäureester. Sie wirken, indem sie die Spaltung des ACh verhindern und dadurch dessen Lebensdauer verlängern. Damit ist auch die Wahrscheinlichkeit einer wiederholten Rezeptoraktivierung erhöht. Die verlängerte ACh-Wirkung hat dieselben Auswirkungen wie die anderer Agonisten. Die AChR erfahren nach dem ersten Konformationswechsel einen zweiten in eine sogenannte inaktive Form, in der sich keine Ionenleitfähigkeit mehr nachweisen läßt, aber die Bindungsaffinität für ACh sogar gesteigert ist.

Außer den in der Anästhesie gebräuchlichen Pharmaka sind zur Zeit mehr als 30 Arzneistoffe im klinischen Gebrauch, die die neuromuskuläre Funktion beeinflussen. Im folgenden soll nur die Wirkungsweise einiger, bei der Myasthenia gravis (M.g.) eingesetzter Mittel, besprochen werden.

Die M.g. gilt als Autoimmunerkrankung und wird deshalb zur (akuten) Immunsuppression unter anderem mit Corticosteroiden behandelt. Neuere Untersuchungen deuten auf eine zusätzliche, direkte Wirkung von Corticosteroiden auf die neuromuskuläre Reizübertragung. Prednisolon zum Beispiel erhöht die MEPP-Frequenz und senkt deren Amplitude. Die morphologische Untersuchung zeigt allerdings bis auf eine vorübergehende Zunahme der Länge und Fältelung der postsynaptischen Membran keinerlei Korrelate zu den physiologischen Beobachtungen (35). Nachdem für dieses Corticoid auch eine präsynaptische Förderung der ACh-Freisetzung diskutiert wird, ist seine direkte Wir-

kung auf die neuromuskuläre Reizübertragung möglicherweise eine komplizierte Kombination von Einflüssen auf deren prä- und postsynaptischen Vorgänge, abhängig von der Konzentration des Medikamentes und weiteren pharmakologisch-chemischen Faktoren (58).

Bei Neostigmin handelt es sich um einen reversiblen Cholinesterasehemmer. Es reduziert neben seiner Wirkung als Cholinesterasehemmstoff jedoch auch die Anzahl der freigesetzten Quanten pro Nervenimpuls, und zwar um so mehr, je höher die Reizfrequenz. Für die Verkleinerung der Amplitude der MEPP auf 75% des Normalwertes ist nach verschiedenen Autoren eher eine Blockade der Rezeptoren verantwortlich, als ein präsynaptisches Versagen oder eine Verminderung des ACh-Gehaltes der einzelnen Quanten (96). Die Reduktion der pro Aktionspotential freigesetzten Quantenzahl und die Verkleinerung der MEPP-Amplituden halten bei prolongierter Neostigmingabe viele Stunden länger an als die AChE-Hemmung, so daß das Absetzen des Medikamentes initial eine größere Muskelschwäche zur Folge hat (96). Eine Langzeitbehandlung führt außerdem zu degenerativen Veränderungen an der neuromuskulären Synapse, die ihrerseits die Reizübertragung möglicherweise beeinträchtigen (72, 119, 232). Deshalb gilt der langfristige Einsatz dieses Arzneimittels nicht als risikofrei.

6. ERKRANKUNGEN, DIE MIT EINER STÖRUNG DER NEUROMUSKULÄREN FUNKTION VERBUNDEN SIND

6.1. Myasthenia gravis (M.g.)

Die Myasthenia gravis (M.g.) zeichnet sich durch eine abnorm rasche, belastungsabhängige Ermüdbarkeit der quergestreiften Muskulatur aus. Hinzu kommt die vorübergehende klinische Besserung durch Cholinesterasehemmer im Medikamententest (z.B. mit Edrophonium i.v.) sowie die myasthenische Reaktion im Elektromyogramm. Frauen erkranken dreimal häufiger als Männer. Die Krankheit kann in jedem Alter auftreten, manifestiert sich aber meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Etwa 1-2% der Patienten zeigen schon ab der Geburt Symptome.

Die M.g. wird durch spezifisch gegen den nikotinen AChR gerichtete Autoantikörper verursacht (z.B. 67, 238), die man mit den heute zur Verfügung stehenden Methoden bei etwa 90% der Patienten nachweisen kann (38, 127, 158) und gilt deshalb als klassisches Beispiel des Krankheitskonzeptes der Anti-Rezeptor-Autoaggressionskrankheiten (116).

Den ersten experimentellen Beweis für die schon länger bestehende Hypothese der autoimmunen Genese der M.g. (183, 220, 224), der gleichzeitig die Entdeckung der sogenannten experimentell-allergischen (oder -autoimmunen) M.g. (EAMG) bedeutet, haben Patrick und Lindstrom 1973 erbracht (190). Sie immunisierten Kaninchen mit Fisch-AChR mit der Folge, daß die Versuchstiere die typisch-myasthenische Muskelschwäche entwickelten. In den folgenden Jahren hat sich gezeigt, daß die EAMG einem idealen Ebenbild der Effektorphase der M.g. entspricht (100, 101, 212, 228, 233). Sowohl die EAMG (151, 156, 206) als auch die M.g. (234) sind passiv mittels Immunglobulinfraktionen oder monoklonaler anti-AChR-Antikörper übertragbar. Nicht zuletzt Dank dieser günstigen Voraussetzungen

für die Forschung besitzen wir heute detaillierte Kenntnisse über den Pathomechanismus der M.g., die kurz zusammengefaßt werden.

Der pathophysiologisch entscheidende Faktor ist die aufgrund der Einwirkung der spezifischen AChR-Antikörper verringerte Anzahl funktionstüchtiger AChR (z.B. 65, 74). Deshalb leiden auch ca. 15% der Kinder erkrankter Mütter – durch diaplazentaren Transfer der Autoantikörper – an einer vorübergehenden "neonatalen Myasthenie" (135). Davon abzugrenzen sind sehr seltene, angeborene myasthenische Syndrome (z.B. 71, 239).

Durch Bildung von Komplexen mit dem AChR lösen die Autoantikörper verschiedene Mechanismen des Rezeptorverlustes aus. Einerseits führt die Bindung der Antikörper zur Vernetzung der Rezeptoren und komplementvermittelter, endocytotischer Lyse rezeptorreicher Membranabschnitte (70, 211), andererseits erfolgt ein beschleunigter Abbau der mit Antikörpern beladenen Rezeptoren (54, 55, 94, 109, 129, 202, 221). Beides zusammen führt zu einer Verringerung der Rezeptordichte, da im Gegensatz zu einer beschleunigten Abbaurate infolge anderer Ursachen (z.B. durch Denervierung), hier der kompensatorische Einbau neu synthetisierter Rezeptoren mit dem Verlust nicht Schritt hält. Möglicherweise läßt die für die M.g. typische, nur unzureichende Ausdifferenzierung der postsynaptischen Membran keine sichere und kompakte Verankerung der Rezeptoren zu (94). Es liegen schließlich Hinweise dafür vor, daß die Anlagerung der Antikörper an die Rezeptoren den Zugang der ACh-Moleküle zu den entsprechenden Bindungsstellen sterisch verhindert, den Rezeptor also einfach blockiert (6, 21, 121, 152, 218).

Die bis zu 90% verringerte Anzahl funktionstüchtiger Rezeptoren erklärt sowohl die elektrophysiologischen Charakteristika der myasthenischen neuromuskulären Synapse, nämlich

- verminderte Sensitivität gegenüber injiziertem (102) oder iontophoretisch appliziertem (5) ACh und
- verkleinerte Amplitude der MEPP (z.B. 122), EPP (5, 64) und MEP-

Ströme (40, 41)

als auch die schon länger bekannte Reduzierung der Bindungsstellendichte für das AChR-spezifische Schlangengift alpha-Bungarotoxin (84, 94, 121, 122).

Die Funktion der verbleibenden ACh-induzierten Ionenkanäle ist nicht beeinträchtigt (40, 41). Ebenso bewegen sich die sonstigen Funktionswerte der Reizübertragung wie zum Beispiel Membranruhepotential, Eingangswiderstand der Membran, MEPP-Frequenz, ACh-Gehalt der Quanten und Quantengehalt der EPP im normalen Rahmen (41, 64).

Die auffälligsten mikroskopischen Veränderungen der myasthenischen Endplatte sind:

- die unzureichende Ausdifferenzierung der reduzierten synaptischen Einfältelungen (5, 75, 76, 164, 215, 235),
- eine Verbreiterung des synaptischen Spaltes, der mit Membrantrümmern angefüllt ist (z.B. 65),
- der Nachweis von IgG-Antikörpern und Komplementkomponenten (vor allem an abgestoßenen Membrantrümmern sowie an den Spitzen der postsynaptischen Einfältelungen), der nur mittels spezieller immunologischer Methoden gelingt (70, 211).

Zweifellos sind an einem frühen Stadium der Erkrankung autoaggressive, AChR-spezifische T-Lymphozyten beteiligt. Als morphologischen Hinweis kann man dafür den in etwa 80% der Fälle veränderten Thymus geltend machen (31), dessen Entfernung den Krankheitsverlauf häufig positiv beeinflusst. Eine aktuelle Hypothese, die oben genanntem Rechnung trägt, teilt die Erkrankung in drei Stadien ein (116, 248). Dabei entspricht dem ersten Schritt eine durch exogene (z.B. Viren) und/oder endogene (genetische) Faktoren ausgelöste Differenzierung pluripotenter Thymuszellen zu AChR-tragenden Muskelzellen. 1977 gelang der Nachweis von AChR in Thymusepithelzellen (77). Es folgt die Autosensibilisierung von T-Lymphozyten, die

zwar selbst keine Antikörper produzieren, aber immunregulatorisch wirksam sind. Man hat inzwischen bei der EAMG Hinweise dafür, daß es sich bei den autosensibilisierten T-Lymphozyten der Peripherie fast ausschließlich um Helfer-Zellen handelt. Kleine Subpopulationen gehören offensichtlich den Suppressor-Zellen an (115). Im letzten Stadium schließlich kooperieren die peripheren, autosensibilisierten T-Lymphozyten mit B-Lymphozyten: Die Produktion von AChR-Antikörpern läuft an.

Die einzig kausale Therapiemöglichkeit besteht zur Zeit in einer frühzeitigen Thymektomie (53, 66, 110, 210). Medikamentöse Therapieansätze sind bisher entweder rein symptomatisch (z.B. ChE-Hemmer) oder unspezifisch (z.B. Corticoide, Azathioprin) (176). Zur akuten Intervention eignet sich hervorragend die Plasmaaustauschbehandlung, die wesentlich rascher wirksam ist als jede andere Therapieform (17, 44, 185, 203, 204, 205).

Für die Zukunft bieten sich aber verschiedene Ansätze an, die zu einer kausalen, medikamentösen Behandlungsmöglichkeit führen könnten. Zum Beispiel:

- Klonierung von Suppressor-T-Lymphozyten (116),
- Einsatz von inaktivierten Helfer-T-Lymphozyten als "Vakzine" (247),
- Verwendung monoklonaler AChR-Antikörper als Antigene zur Produktion von "Antikörpern gegen Antikörper", den sogenannten "anti-idiotypischen Antikörpern" (116).

6.2. Eaton-Lambert-Syndrom (ELS)

Während bei der M.g. - wie oben angeführt - ein postsynaptischer Defekt aufgrund eines Autoimmunprozesses vorliegt, ist beim Myasthenischen Syndrom, das nach seinen Erstbeschreibern auch Eaton-Lambert-Syndrom genannt wird (61), die Anzahl der pro Impuls freigesetzten ACh-Quanten vermindert (148).

Die Erkrankung tritt nahezu ausschließlich als paraneoplastisches Syndrom im Zusammenhang mit einem Bronchialkarzinom auf, ist bisweilen aber auch mit anderen Malignomen oder verschiedenen Autoimmunerkrankungen assoziiert.

Die Injektion von gereinigtem IgG aus Patientenplasma erzeugt bei Mäusen in vitro die typischen Zeichen des ELS (103, 150). Möglicherweise sind Autoantikörper gegen die aktiven Zonen der präsynaptischen Membran die pathophysiologische Ursache der Erkrankung. Elektronenmikroskopisch konnte kürzlich eine Reduzierung und Alteration der aktiven Zonen der präsynaptischen Membran nachgewiesen werden (93). Ferner fallen vor allem eine merkliche Zunahme der Tiefe und Komplexität der postsynaptischen Falten auf wie auch eine ungewöhnlich große Anzahl von Pinocytosevesikel am postsynaptischen Sarkolemm.

Bei der Therapie findet Guanidin Anwendung. Diese nur für die enterale Zufuhr verfügbare Substanz fördert über einen erhöhten Kalziumeinstrom die ACh-Freisetzung aus der präsynaptischen Nervenendigung (163).

7. ZUSAMMENFASSUNG

Die neuromuskuläre Synapse ist das Funktionsglied in der Motorik, an dem Nervenimpulse mittels des spezifischen Transmitters Acetylcholin auf Skelettmuskelfasern übertragen werden.

Die präsynaptische Nervenendigung ist durch einen synaptischen Spalt von der subsynaptischen Membran der postsynaptischen Seite getrennt. Die postsynaptische Membran bildet einerseits sogenannte primäre Einfaltungen, in denen die Endknöpfe der Nervenendigungen eingebettet sind, andererseits weist die subsynaptische Membran sogenannte sekundäre Einfaltungen auf. Große, intramembranöse Partikel gegenüber den Einmündungen der subsynaptischen Falten begrenzen die aktiven Zonen der präsynaptischen Membran. Dort entleeren beim Eintreffen eines Aktionspotentials in die Nervenendigung mehrere hundert Vesikel ihren Inhalt, hauptsächlich Acetylcholin, durch Exocytose in den synaptischen Spalt. Der Transmitter gelangt durch Diffusion an die spezifischen Acetylcholinrezeptoren, die vor allem konzentriert auf den Spitzen der subsynaptischen Einfaltungen liegen und verursacht dort kurzzeitig einen drastischen Permeabilitätsanstieg für kleine Kationen. Die Folge dieses Ionenstromes ist eine Depolarisation der Endplattenmembran, ein sogenanntes Endplattenpotential, das bei Erreichen des Schwellenwertes ein Muskelaktionspotential auslöst und damit letztlich eine Kontraktion der Muskelfaser.

Die im synaptischen Spalt strukturgebundene Acetylcholinesterase spaltet das Acetylcholin, und die Spaltprodukte werden zur Resynthese größtenteils wieder in die Nervenendigung aufgenommen. Wird eine neuromuskuläre Synapse wiederholt stimuliert, ist die pro Impuls freigesetzte Transmittermenge nicht konstant, sondern eine Funktion der Frequenz und Dauer der vorangegangenen Reizserie. Ferner läßt sich die neuromuskuläre Reizübertragung durch eine Reihe von Pharmaka und toxischer Substanzen auf verschiedene Art und Weise modifizieren.

Bei der klinisch durch eine abnorm rasche, belastungsabhängige Ermüdbarkeit der quergestreiften Muskulatur imponierenden Myasthenia gravis, einer Autoimmunerkrankung, ist der pathophysiologisch entscheidende Faktor die aufgrund der Einwirkung von Acetylcholinrezeptor-Antikörpern verringerte Anzahl funktionstüchtiger Acetylcholinrezeptoren. Das Eaton-Lambert-Syndrom hingegen zeichnet sich durch eine verminderte Anzahl der pro Impuls freigesetzten Acetylcholinquanten aus. Die pathophysiologische Ursache sind möglicherweise gegen die aktiven Zonen der präsynaptischen Membran gerichtete Autoantikörper.

Der infolge intensiver Forschungstätigkeit der vergangenen Jahre immense Wissenszuwachs auf den verschiedenen Teilgebieten des komplexen Themas wird in einem Gesamtkonzept dargestellt. Der aktuelle Wissensstand, die damit verbundene Problematik und sich daraus ergebende Perspektiven werden aufgezeigt.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams, P. R.: An analysis of the dose-response curve at voltage-clamped frog endplates. *Pfluegers Arch.*, 360: 145-153, 1975.
2. Adams, P. R.; Sakmann, B.: Decamethonium both opens and blocks endplate channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75: 2994-2998, 1978.
3. Adams, R. J.: Organelle movement in axons depends on ATP. *Nature* 297: 327-329, 1982.
4. Albuquerque, E. X.; Eldefrawi, A. T. et al.: Amantadine: neuromuscular blockade by suppression of ionic conductance of the acetylcholine receptor. *Science* 199: 788-790, 1978.
5. Albuquerque, E. X.; Rash, J. E.; Mayer, R. F.; Satterfield, J. R.: An electrophysiological and morphological study of the neuromuscular junction in patients with myasthenia gravis. *Exp. Neurol.* 51: 536-563, 1976.
6. Albuquerque, E. X.; Warnick, J. E.; Mayer, R. F.; Eldefrawi, A. T.; Eldefrawi, M. E.: Recent advances in the molecular mechanisms of human and animal models of myasthenia gravis. *Ann. NY Acad. Sci.* 377: 496-518, 1981.
7. Almon, R.; Andrew, C.; Appel, S.: Serum globulin in myasthenia gravis: inhibition of alpha-bungarotoxin binding to acetylcholine receptors. *Science* 186: 55-57, 1974.
8. Anderson, M. J.; Cohen, M. W.: Nerve-induced and spontaneous redistribution of acetylcholine receptors on cultured muscle cells. *J. Physiol. (Lond.)* 268: 757-773, 1977.
9. Anderson, M. J.; Cohen, M. W.; Zorychta, E.: Effects of innervation on the distribution of acetylcholine receptors on cultured muscle cells. *J. Physiol. (Lond.)* 268: 731-756, 1977.
10. Atwood, H. L.; Swenarchuk, L. E.; Gruenwald, C. R.: Long-term synaptic facilitation during sodium accumulation in nerve

- terminals. *Brain Res.* 100: 198-204, 1975.
11. Axelrod, D.; Ravdin, P.; Koppel, D. E.; Schlessinger, J.; Webb, W. W.; Elson, E. L.; Podleski, T. R.: Lateral motion of fluorescently labeled acetylcholine receptors in membranes of developing muscle fibres. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73: 4594-4598, 1976.
 12. Axelsson, J.; Thesleff, S.: A study of supersensitivity in denervated mammalian skeletal muscle. *J. Physiol. (Lond.)* 147: 178-193, 1959.
 13. Bader, D.: Density and distribution of alpha-bungarotoxin-binding sites in postsynaptic structures of regenerated rat skeletal muscle. *J. Cell Biol.* 88: 338-345, 1981.
 14. Bader, D.: Reinnervation of motor endplate-containing and motor endplate-less muscle grafts. *Dev. Biol.* 77: 315-327, 1980.
 15. Barnard, E. A.: Properties and function of the acetylcholine receptor of vertebrate skeletal muscle. In: *Drug action at the molecular level*. Ed.: G. C. Roberts; Univ. Park Press, Baltimore: 249-274, 1978.
 16. Barret, E. F.; Magleby, K. L.: Physiology of cholinergic transmission. In: *Biology of Cholinergic Functions*. Eds.: A. M. Goldberg, I. Hanin; Raven Press, New York: 29-100, 1976.
 17. Behan, P. O.; Shakir, R. H.; Simpson, J. A.; Burnett, A. K.; Allan, A. T.; Haase, G.: Plasma exchange combined with immunosuppressive therapy in myasthenia gravis. *Lancet* 2: 438-440, 1979.
 18. Bennet, M. R.; Fisher, C.: The effect of calcium ions on the binomial parameters that control acetylcholine release during trains of nerve impulses at amphibian neuromuscular synapses. *J. Physiol. (Lond.)* 271: 673-698, 1977.
 19. Bennet, M. R.; Pettigrew, A. G.: The formation of synapses in striated muscle during development. *J. Physiol. (Lond.)*

- 241: 515-545, 1974.
20. Berg, D. K.; Hall, Z. W.: Fate of alpha-bungarotoxin bound to acetylcholine receptors of normal and denervated muscle. *Science* 194: 473-475, 1974.
 21. Bevan, S.; Kullberg, R. W.; Heinemann, S. F.: Human myasthenic sera reduce acetylcholine sensitivity of human muscle cells in tissue culture. *Nature* 267: 263-265, 1977.
 22. Bevan, S.; Steinbach, J. H.: The distribution of alpha-bungarotoxin binding sites on mammalian skeletal muscle developing in vivo. *J. Physiol. (Lond.)* 267: 195-213, 1977.
 23. Bors, E.: Über das Zahlenverhältnis zwischen Nerven und Muskelfasern. *Anat. Anz.* 60: 415-416, 1925.
 24. Brockes, J. P.; Hall, Z. W.: Acetylcholine receptors in normal and denervated rat diaphragm muscle. II. Comparison of junctional and extrajunctional receptors. *Biochemistry* 14: 2100-2106, 1975.
 25. Brown, M. C.; Jansen, J. K. S.; Van Essen, D.: Polyneuronal innervation of skeletal muscle in new-born rats and its elimination during maturation. *J. Physiol. (Lond.)* 261: 387-422, 1976.
 26. Brown, M. D.: Activity as a factor in postnatal development of chemosensitivity in rabbit skeletal muscles. In: *Recent advances in myology*. Eds.: W. G. Bradley, D. Gardner-Medwin, J. N. Walton; *Proc. III. Int. Congr. Muscle Dis., Excerpta Medica, Amsterdam*: 16-21, 1975.
 27. Brzin, M.; Kiauta, T.: Cholinesterases of the motor end-plate of the rat diaphragm. *Prog. Brain Res.* 49: 313-322, 1979.
 28. Burden, S. J.; Sargent, P. B.; McMahan, U. J.: Acetylcholine receptors in regenerating muscle accumulate at original synaptic sites in the absence of the nerve. *J. Cell Biol.* 82: 412-425, 1979.
 29. Card, D.: Regulation of acetylcholine receptor metabolism by electrical stimulation. *Carnegie Inst. Wash. Yearbook* 76:

- 17-22, 1977.
30. Carlson, B. M.: Denervation, reinnervation and regeneration of skeletal muscle. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 89: 192-196, 1981.
 31. Castleman, B.: The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 496-503, 1966.
 32. Ceccarelli, B.; Grohovaz, F.; Hurlblut, W. P.: Exo-endocytosis at neuromuscular junctions during intense quantal release of neurotransmitter. *Prog. Brain Res.* 49: 473, 1979.
 33. Ceccarelli, B.; Hurlblut, W. P.: Vesicle hypothesis of the release of quanta of acetylcholine. *Physiol. Rev.* 60: 396-441, 1980.
 34. Chang, C. C.; Huang, M. C.: Turnover of junctional and extra-junctional acetylcholine receptors of rat diaphragm. *Nature (Lond.)* 253: 643-644, 1975.
 35. Chokroverty, S.; Reyes, M. G.; Chokroverty, M.; Kaplan, R.: Effect of prednisolone on motor end-plate fine structure: a morphometric study in hamsters. *Ann. Neurol.* 3: 358-365, 1978.
 36. Cohen, M. W.: The development of neuromuscular connexions in the presence of (+)-tubocurarine. *Brain Res.* 41: 457-463, 1972.
 37. Collier, B.: The preferential release of newly synthesized transmitter by a sympathetic ganglion. *J. Physiol. (Lond.)* 205: 341-352, 1969.
 38. Compston, D. A. S. et al.: Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 103: 579-601, 1980.
 39. Csillik, B.: Functional structure of the postsynaptic membrane in the myoneural junction. *Hungarian Academy of Sciences, Budapest*, 1965.
 40. Cull-Candy, S. G.; Miledi, R.; Trautmann, A.: Acetylcholine-induced channels and transmitter release at human endplates.

- Nature (Lond.) 271: 74-75, 1978.
41. Cull-Candy, S. G.; Miledi, R.; Trautmann, A.: End-plate currents and acetylcholine noise at normal and myasthenic human end-plates. J. Physiol. (Lond.) 287: 247-265, 1979.
 42. Cull-Candy, S. G.; Miledi, R. Uchitel, O. D.: Diffusion of acetylcholine in the synaptic cleft of normal and myasthenia gravis human endplates. Nature (Lond.) 286: 500-502, 1980.
 43. Curless, R. G.: Developmental patterns of peripheral nerve, myoneural junction and muscle: A review. Prog. Neurobiol. 9: 197-209, 1977.
 44. Dau, P. C.: Plasmapheresis therapy in myasthenia gravis. Muscle Nerve 3: 468-481, 1980.
 45. Del Castillo, J.; Katz, B.: On the localization of acetylcholine receptors. J. Physiol. (Lond.) 128: 157-181, 1955.
 46. Del Castillo, J.; Katz, B.: Quantal components of the end-plate potential. J. Physiol. (Lond.) 124: 560-573, 1954.
 47. Dennis, M. J.; Ziskind-Conhaim, L.; Harris, A. J.: Development of neuromuscular junctions in rat embryos. Develop. Biol. 81: 266-279, 1981.
 48. Devreotes, P. N.; Fambrough, D. M.: Acetylcholine receptor turnover in membranes of developing muscle fibres. J. Cell. Biol. 65: 335-358, 1975.
 49. Devreotes, P. N.; Fambrough, D. M.: Turnover of acetylcholine receptors in skeletal muscle. Cold Spring Harbour Symp. quant. Biol. 40: 237-251, 1976.
 50. Devreotes, P. N.; Gardner, J. M.; Fambrough, D. M.: Kinetics of biosynthesis of acetylcholine receptor and subsequent incorporation into plasma membrane of cultured chick skeletal muscle. Cell. 10: 365-373, 1977.
 51. Diamond, J.; Miledi, R.: A study of foetal and new-born rat muscle fibres. J. Physiol. (Lond.) 162: 393-408, 1962.
 52. Dolly, J. O.; Barnard, E. A.: Purification and characterization of an acetylcholine receptor from mammalian muscle. Bio-

- chemistry 16: 5033-5060, 1977.
53. Drachman, D. B.: Myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 298: 136-142 und 186-193, 1978.
 54. Drachman, D. B.; Angus, C. W.; Adams, R. N. et al.: Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N. Engl. J. Med.* 298: 1116-1122, 1978.
 55. Drachman, D. B.; Angus, C. W.; Adams, R. N. et al.: Effect of myasthenic patients' immunoglobulin on acetylcholine receptor turnover: selectivity of degradation process. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 75: 3422-3426, 1978.
 56. Dreyer, F.; Peper, K.: The spread of acetylcholine sensitivity after denervation of frog skeletal muscle fibres. *Pfluegers Arch. Eur. J. Physiol.* 348: 287-292, 1974.
 57. Dreyer, F.; Peper, K.; Akert, K.; Sandri, C.; Moor, H.: Ultrastructure of the "active zone" in the frog neuromuscular junction. *Brain Res.* 62: 373-380, 1973.
 58. Dreyer, F.; Peper, K.; Sterz, R.; Bradley, R. J.; Müller, K.-D.: Drug-receptor interaction at the frog neuromuscular junction. *Prog. Brain Res.* 49: 213-223, 1979.
 59. Dubowitz, V.: Cross-innervated mammalian skeletal muscle. Histochemical, physiological and biochemical observations. *J. Physiol. (Lond.)* 193: 481-496, 1967.
 60. Dwyer, D. S.; Bradley, R. J.; Furner, R. L.; Kemp, G. E.: Immunochemical properties of junctional and extrajunctional acetylcholine receptor. *Brain Res.* 217: 23-40, 1981.
 61. Eaton, G.; Lambert, E. H.: Electromyography and electrical stimulation of nerves in diseases of the motor unit: Observations on a myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J. Amer. Med. Ass.* 163: 1117-1124, 1957.
 62. Edwards, C.: The effects of innervation on the properties of acetylcholine receptors in muscle. *Neuroscience* 4: 565-584, 1979.
 63. Edwards, C.; Frisch, H. L.: A model for the localization of

- acetylcholine receptors at the muscle endplate. *J. Neurobiol.* 7: 377-381, 1976.
64. Elmqvist, D.; Hofman, W. W.; Kugelberg, J.: An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J. Physiol. (Lond.)* 174: 417-434, 1964.
 65. Engel, A. G.: Acetylcholine receptor deficiency and immune complexes at the motor end-plate in myasthenia gravis: The ultrastructural evidence. In: Den Hartog Jager, W. A. et al. (Eds.): *Neurology. Amsterdam Excerpta Medica W 3 EX 89*, 434: 162-172, 1978.
 66. Engel, A. G.: Myasthenia Gravis. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vinken, P. J.; Bruyn, G. W. (Eds.). North Holland Publishing (Amsterdam), 1979.
 67. Engel, A. G.: The immunopathology of myasthenia gravis. *Int. J. Neurology (Uruguay)* 14: 35-46, 1980.
 68. Engel, A. G.; Fumagalli, G.: Mechanisms of acetylcholine receptor loss from the neuromuscular junction. In: *Receptors, Antibodies and Disease. (Ciba Foundation Symposium 90)*. Pittman, London: 197-219, 1982.
 69. Engel, A. G.; Lambert, E. H.; Gomez, M. R.: End-plate acetylcholinesterase deficiency associated with small nerve terminals and reduced acetylcholine release. A new syndrome. *Int. J. Neurology (Uruguay)* 14: 73-86, 1980.
 70. Engel, A. G.; Lambert, E. H.; Howard, F. M.: Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis. Ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clin. Proc.* 52: 267-280, 1977.
 71. Engel, A. G.; Lambert, E. H.; Mulder, D. M.; Gomez, M. R.; Whitaker, J. N.; Hart, Z.; Sahashi, K.: Recently recognized congenital myasthenic syndromes: (i) Endplate acetylcholine (ACh) esterase deficiency. (ii) Putative abnormality of the ACh-induced ion channel. (iii) Putative defect of ACh re-synthesis or mobilisation. Clinical features, ultrastructure

- and cytochemistry. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 377: 614-639, 1981.
72. Engel, A. G.; Lambert, E. H.; Santa, T.: Study of long-term anticholinesterase therapy. Effects on neuromuscular transmission and on motor end-plate fine structure. *Neurol.* 23: 1273-1281, 1973.
73. Engel, A. G.; Lindstrom, J. M.; Lambert, E. H.; Lennon, V. A.: Ultrastructural localization of the acetylcholine receptor in myasthenia gravis and in its experimental autoimmune model. *Neurology* 27: 307-315, 1977.
74. Engel, A. G.; Sahashi, K.; Fumagalli, G.: The immunopathology of acquired myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 377: 158-174, 1981.
75. Engel, A. G.; Santa, T.: Histometric analysis of the ultrastructure of the neuromuscular junction in myasthenia gravis and in the myasthenic syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 183: 46-63, 1971.
76. Engel, A. G.; Tsujihata, M.; Lambert, E. H.; Lindstrom, J. M.; Lennon, V. A.: Experimental autoimmune myasthenia gravis. A sequential and quantitative study of the neuromuscular junction ultrastructure and electrophysiologic correlations. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 35: 569-587, 1976.
77. Engel, W. K.; Trotter, J. L.; McFarlin, D. E.; McIntosh, Ch. L.: Thymic epithelial cell contains acetylcholine receptor. *Lancet* 1: 1310-1311, 1977.
78. Fambrough, D. M.: Acetylcholine sensitivity of muscle fibre membranes: mechanism of regulation by motoneurons. *Science*, N. Y. 168: 372-373, 1970.
79. Fambrough, D. M.: Acetylcholine receptors: revised estimates of extrajunctional density in denervated rat diaphragm. *J. Gen. Physiol.* 64: 468-472, 1974.
80. Fambrough, D. M.: Development of cholinergic innervation of skeletal, cardiac and smooth muscle. In: *Biology of Cholinergic Function*. Goldberg, A. M.; Hanin, I. (Eds.). Raven Press, New York: 101-160, 1976.

81. Fambrough, D. M.: Control of acetylcholine receptors in skeletal muscle. *Physiol. Rev.* 59: 165-227, 1979.
82. Fambrough, D. M.; Devreotes, P. N.: Newly synthesized acetylcholine receptors are located in the Golgi apparatus. *J. Cell. Biol.* 76: 237-244, 1978.
83. Fambrough, D. M.; Devreotes, P. N.; Gardner, J. M.; Card, D. J.: The life history of acetylcholine receptors. *Prog. Brain Res.* 49: 325-334, 1979.
84. Fambrough, D. M.; Drachman, D. B.; Satyamurti, S.: Neuromuscular junction in myasthenia gravis. Decreased acetylcholine receptors. *Science* 182: 293-295, 1973.
85. Fambrough, D. M.; Pagano, R. E.: Positional stability of acetylcholine receptors at the neuromuscular junction. *Carnegie Inst. Wash. Yearbook* 76: 28-29, 1977.
86. Feinstein, B.; Lindegård, B.; Nyman, E.; Wohlfahrt, G.: Morphologic studies of motor units in normal human muscles. *Acta anat.* 23: 127-142, 1955.
87. Feng, T. P.: Studies on the neuromuscular junction. XXVI. The changes of the endplate potential during and after prolonged stimulation. *Chin. J. Physiol.* 16: 341-372, 1941.
88. Fernández, H. L.; Inestrosa, N. C.: Role of axoplasmic transport in neurotrophic regulation of muscle endplate cholinesterase. *Nature* 262: 55-56, 1976.
89. Fertuck, H. C.; Salpeter, M. M.: Quantitation of junctional and extrajunctional acetylcholine receptors by electron microscope autoradiography after ^{125}I -alpha-bungarotoxin binding at mouse neuromuscular junctions. *J. Cell Biol.* 69: 144-158, 1976.
90. Fischbach, G. D.; Berg, D. K.; Cohen, S. A.; Frank, E.: Enrichment of nerve-muscle synapses in spinal-cord muscle cultures and identification of relative peaks of acetylcholine sensitivity at sites of transmitter release. *Cold Spring Har-*

- bour Symp. quant. Biol. 40: 347-357, 1976.
91. Fluck, R. A.; Strohman, R. C.: Acetylcholinesterase activity in developing skeletal muscle cells in vitro. *Dev. Biol.* 33: 417-428, 1973.
 92. Froehner, S. C.; Reiness, C. G.; Hall, Z. W.: Subunit structure of the acetylcholine receptor from denervated rat skeletal muscle. *J. Biol. Chem.* 252: 8589-8596, 1977.
 93. Fukunaga, H.; Engel, A. G.; Osame, M.; Lambert, E. H.: Paucity of presynaptic membrane active zones in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome revealed by freeze-fracture electronmicroscopy. *Neurology* 32: A222, 1982.
 94. Fumagalli, G.; Engel, A. G.; Lindstrom, J.: Ultrastructural aspects of acetylcholine receptor turnover at the normal end-plate and in autoimmune myasthenia gravis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 41: 567-579, 1982.
 95. Gardner, J. M.; Fambrough, D. M.: Properties of acetylcholine receptor turnover in cultured embryonic muscle cells. In: Maturation of Neurotransmission. Giacobini, E.; Giacobini, M.; Vernadakis, A. (Eds.). International Society for Neurochemistry Satellite Symposium. Karger, Basel: 31-40, 1978.
 96. Gillies, J. D.; Allen, J.: The continual administration of neostigmine and the neuromuscular junction. *Proc. Aust. Assoc. Neurol.* 13: 149-153, 1976.
 97. Ginetzinskii, A. G.; Shamarina, N. M.: The tonomotor phenomenon in denervated muscle. Department of Scientific and Industrial Research, Translation RTS 1710. *Usp. sovrem. Biol.* 15: 283-294, 1942.
 98. Grafstein, B.; Forman, D. S.: Intracellular transport in neurons. *Physiol. Rev.* 60: 1167-1283, 1980.
 99. Grampp, W.; Harris, J. B.; Thesleff, S.: Inhibition of denervation changes in skeletal muscle by blockers of protein synthesis. *J. Physiol. (Lond.)* 221: 743-754, 1972.
 100. Granato, D. A.; Fulpius, B. W.; Moody, J. F.: Experimental

- myasthenia in Balb/c mice immunized with rat acetylcholine receptors from rat denervated muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73: 2872-2876, 1976.
101. Green, D. P. L.; Miledi, R.; Vincent, A.: Neuromuscular transmission after immunization against acetylcholine receptors. *Proc. Roy. Soc. (Lond.) B.* 189: 57-68, 1975.
 102. Grob, D.; Johns, R. J.; Harvey, A. M.: Studies on neuromuscular function. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 99: 115-238, 1956.
 103. Gwilt, M.; Lang, B.; Newsom-Davis, J.; Wray, D.: Electrophysiological studies in myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome passively transferred from man to mouse. *J. Physiol. (Lond.)* 324: 29-30, 1982.
 104. Hall, Z. W.; Reiness, C. G.: Electrical stimulation of denervated muscles reduces incorporation of methionine into the acetylcholine receptor. *Nature (Lond.)* 268: 655-657, 1977.
 105. Harris, A. J.; Heinemann, S.; Schubert, D.; Tarakis, H.: Trophic interaction between cloned tissue culture lines of nerve and muscle. *Nature (Lond.)* 231: 296-301, 1971.
 106. Hartzell, H. C.; Fambrough, D. M.: Acetylcholine receptors: Distribution and extrajunctional density in rat diaphragm after denervation correlated with acetylcholine sensitivity. *J. Gen. Physiol.* 60: 248-262, 1972.
 107. Hartzell, H. C.; Fambrough, D. M.: Acetylcholine receptor production and incorporation into membranes of developing muscle fibres. *Develop. Biol.* 30: 153-165, 1973.
 108. Heffron, P. F.: Actions of a selective inhibitor of cholinesterase tetramonoisopropyl pyrophosphortetramide on the rat phrenic nerve-diaphragm preparation. *Brit. J. Pharmacol.* 46: 714-724, 1972.
 109. Heinemann, S.; Merlie, J.; Lindstrom, J. M.: Modulation of acetylcholine receptor in rat diaphragm by antireceptor sera. *Nature (Lond.)* 274: 65-67, 1978.
 110. Hertel, G.; Mertens, H. G.; Ricker, K.; Reuther, P.: Myasthe-

- nia gravis. In: Hopf, H. C.; Poeck, K.; Schliack, H. (Eds.): *Neurologie in Praxis und Klinik*. Thieme, Stuttgart, 1981.
111. Heuser, J. E.; Reese, T. S.: Chapter 8 in: *The Nervous System, Handbook of Physiology*, Vol 1. Kandel, E. (Ed.). Amer. Physiol. Soc., 1977.
112. Heuser, J. E.; Reese, T. S.; Landis, D. M. D.: Functional changes in frog neuromuscular junctions studied with freeze-fracture. *J. Neurocytol.* 3: 109-131, 1974.
113. Heuser, J. E.; Salpeter, S. R.: Ultrastructure of the cholinergic synapse revealed by quick-freezing. *Prog. Brain Res.* 49: 478-481, 1979.
114. Hogan, P. G.; Marshall, J. M.; Hall, Z. W.: Muscle activity decreases rate of degradation of alpha-bungarotoxin bound to extrajunctional receptors. *Nature (Lond.)* 261: 328-330, 1976.
115. Hohlfield, R.; Kalies, I.; Ernst, M.; Ketelsen, U.-P.; Wekerle, H.: T-Lymphocytes in experimental autoimmune myasthenia gravis. Isolation of T-helper cell lines. *J. Neurol. Sci.* 57: 265-280, 1982.
116. Hohlfield, R.; Wekerle, H.: Myasthenia gravis. Prototyp einer Anti-Rezeptor-Autoaggressionserkrankung. *Münch. med. Wschr.* 123: 1207-1211, 1981.
117. Hubbard, J. I.: Repetitive stimulation at the mammalian neuromuscular junction, and the mobilization of transmitter. *J. Physiol. (Lond.)* 169: 641-662, 1963.
118. Hubbard, J. I.: Microphysiology of vertebrate neuromuscular transmission. *Physiol. Rev.* 53: 674-723, 1973.
119. Hudson, C. S.; Rash, J. E.; Tiedt, T. N.; Albuquerque, E. X.: Neostigmine-induced alterations at the mammalian neuromuscular junction. II. Ultrastructure. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 205: 340-356, 1978.
120. Israëli, M.; Dunant, Y.: On the mechanism of acetylcholine release. *Prog. Brain Res.* 49: 125-139, 1979.
121. Ito, Y.; Miledi, R.; Molenaar, P. C.; Newsom-Davis, J.; Polak,

- R. L.; Vincent, A.: Neuromuscular transmission in myasthenia gravis and the significance of anti-acetylcholine receptor antibodies. In: *Biochemistry of Myasthenia Gravis and Muscular Dystrophy*. Marchbanks, R.; Lunt, G. (Eds.). Academic Press, New York: 89-110, 1978.
122. Ito, Y.; Miledi, R.; Vincent, A.; Newsom-Davis, J.: Acetylcholine receptors and end-plate electrophysiology in myasthenia gravis. *Brain* 101: 345-368, 1978.
123. Jones, R.; Vrbová, G.: Effect of muscle activity on denervation hypersensitivity. *J. Physiol. (Lond.)* 210: 144-145P, 1970.
124. Jones, R.; Vrbová, G.: Two factors responsible for the development of denervation hypersensitivity. *J. Physiol. (Lond.)* 236: 517-538, 1974.
125. Juntunen, J.: Morphogenesis of the cholinergic synapse in striated muscle. *Prog. Brain Res.* 49: 351-358, 1979.
126. Juntunen, J.; Teräsväinen, H.: Structural development of myoneural junctions in the human embryo. *Histochemie* 32: 107-112, 1972.
127. Kalies, I. et al.: Nachweis von Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern im Serum von Myasthenia gravis Patienten unter Verwendung affinitätschromatographisch gereinigter humaner Acetylcholin-Rezeptor-Präparationen. *Klin. Wsch.* 57: 875-881, 1979.
128. Kamenskaya, M. A.: Control of transmitter release during repetitive activation of motor nerve terminals. *Prog. Brain Res.* 49: 482-483, 1979.
129. Kao, I.; Drachman, D. B.: Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholine receptor degradation. *Science* 196: 527-529, 1977.
130. Kása, P.; Lehotai, L.: Multiple molecular forms of acetylcholinesterase. *Prog. Brain Res.* 49: 483, 1979.
131. Katz, B.; Miledi, R.: The development of ACh sensitivity in

- nerve-free segments of skeletal muscle. *J. Physiol. (Lond.)* 170: 389-396, 1964.
132. Katz, B.; Miledi, R.: The role of calcium in neuromuscular facilitation. *J. Physiol. (Lond.)* 195: 481-492, 1968.
133. Katz, B.; Miledi, R.: Transmitter leakage from motor nerve endings. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 196: 59-72, 1977.
134. Katz, B.; Miledi, R.: A re-examination of curare action at the motor endplate. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 203: 119-133, 1978.
135. Keeseey, J.; Lindstrom, J.; Cokely, H.; Herrman, C.: Anti-acetylcholine receptor antibody in neonatal myasthenia gravis. *N. Engl. J. Med.* 296: 55, 1977.
136. Kelly, R. B.; Deutsch, J. W.; Carlson, S. S.; Wagner, J. A.: Biochemistry of neurotransmitter release. *Annu. Rev. Neurosci.* 2: 399-446, 1979.
137. Kemp, G. E.; Morley, B. J.; Dwyer, D. S.; Bradley, D. J.: Purification and characterization of acetylcholine receptors from muscle. *Membr. Biochem.* 3: 229-257, 1979.
138. Kimura, M.; Kimura, I.: Increase of nascent protein synthesis in neuromuscular junction of rat diaphragm induced by denervation. *Nature (Lond.)* 241: 114-115, 1973.
139. Klymkowsky, M. W.; Stroud, R. M.: Immunospecific identification and three-dimensional structure of a membrane-bound acetylcholine receptor from *Torpedo californica*. *J. Mol. Biol.* 128: 319-334, 1979.
140. Koelle, G. B.; Koelle, W. A.; Smyrl, E. G.: Effects of inactivation of butyrylcholinesterase on steady state and regenerating levels of ganglionic acetylcholinesterase. *J. Neurochem.* 28: 313-319, 1977.
141. Koelle, W. A.; Smyrl, E. G.; Ruch, G. A.; Siddons, V. E.; Koelle, G. B.: Effects of protection of butyrylcholinesterase on regeneration of ganglionic acetylcholinesterase. *J. Neurochem.* 28: 307-311, 1977.

142. Koenig, J.; Vigny, M.: Influence of neurones and contractile activity on acetylcholinesterase and acetylcholine receptors in muscle cell cultures. *Prog. Brain Res.* 49: 484, 1979.
143. Korneliussen, H.; Jansen, J. K. S.: Morphological aspects of the elimination of polyneuronal innervation of skeletal muscle fibres in newborn rats. *J. Neurocytol.* 5: 591-604, 1976.
144. Korneliussen, H.; Sommerschild, H.: Ultrastructure of the new neuromuscular junctions formed during reinnervation of rat soleus muscle by a foreign nerve. *Cell Tissue Res.* 167: 439-452, 1976.
145. Kriebel, M. E.; Llados, F.; Matteson, D. R.: Spontaneous subminiature end-plate potentials in mouse diaphragm muscle. Evidence for synchronous release. *J. Physiol. (Lond.)* 262: 553-581, 1976.
146. Kuffler, D.; Thompson, W.; Jansen, J. K.: The elimination of synapses in multiply-innervated skeletal muscle fibres of the rat: dependence on distance between end-plates. *Brain Res.* 138: 353-358, 1977.
147. Kuffler, S. W.; Yoshikami, D.: The number of transmitter molecules in a quantum: An estimate from iontophoretic application of acetylcholine at the neuromuscular synapse. *J. Physiol. (Lond.)* 251: 465-482, 1975.
148. Lambert, E. H.; Elmqvist, D.: Quantal components of end-plate potentials in the myasthenic syndrome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 183: 183-199, 1971.
149. Landau, E. M.: Function and structure of the acetylcholine receptor at the muscle end-plate. *Prog. Neurobiol.* 10: 253-288, 1978.
150. Lang, B.; Newsom-Davis, J.; Wray, D.; Vincent, A.; Murray, N.: Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet* 2: 224-226, 1981.
151. Lennon, V. A.; Lambert, E. H.: Myasthenia gravis induced by monoclonal antibodies to acetylcholine receptors. *Nature (Lond.)*

- 285: 239-240, 1980.
152. Lerrick, A. J.; Wray, D.; Vincent, A.; Newsom-Davis, J.: Electrophysiological effects of myasthenic serum factors studied in mouse muscle. *Ann. Neurol.* 13: 186-191, 1983.
 153. Libby, P.; Bursztajn, S.; Goldberg, A. L.: Degradation of the acetylcholine receptor in cultured muscle cells: Selective inhibitors and the fate of undegraded receptors. *Cell.* 12: 481-492, 1980.
 154. Liley, A. W.: The quantal components of the mammalian end-plate potential. *J. Physiol. (Lond.)* 133: 571-587, 1956.
 155. Linden, D. C.; Fambrough, D. M.: Biosynthesis and degradation of acetylcholine receptors in rat skeletal muscles. Effects of electrical stimulation. *Neuroscience* 4: 527-538, 1979.
 156. Lindstrom, J. M.; Engel, A. G.; Seybold, M. E.; Lennon, V. A.; Lambert, E. H.: Pathological mechanisms in experimental autoimmune myasthenia gravis. II. Passive transfer of experimental autoimmune myasthenia gravis in rats with anti-acetylcholine receptor antibodies. *J. exp. Med.* 144: 739-753, 1976.
 157. Lindstrom, J. M.; Merlie, J.; Yogeewaran, G.: Biochemical properties of acetylcholine receptor subunits from *Torpedo californica*. *Biochemistry* 18: 4465-4470, 1979.
 158. Lindstrom, J. M.; Seybold, M. E.; Lennon, V. A.; Whittingham, S.; Duane, D. D.: Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology (Minneapolis)* 26: 1054-1059, 1976.
 159. Lomo, T.; Rosenthal, J.: Control of ACh sensitivity by muscle activity in the rat. *J. Physiol. (Lond.)* 221: 493-513, 1972.
 160. Lomo, T.; Westgaard, R. H.: Further studies on the control of ACh sensitivity by muscle activity in the rat. *J. Physiol. (Lond.)* 252: 603-626, 1975.
 161. Loring, R. H.; Salpeter, M. M.: Denervation increases turnover rate of junctional acetylcholine receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 77: 2293-2297, 1980

162. Luco, J. V.; Eyzaguirre, C.: Fibrillation and hypersensitivity to ACh in denervated muscle: effect of length of degenerating nerve fibres. *J. Neurophysiol.* 18: 65-73, 1955.
163. Lundh, H.; Thesleff, S.: The mode of action of 4-aminopyridine and guanidine on transmitter release from motor nerve terminals. *Europ. J. Pharmacol.* 42: 411-412, 1977.
164. MacDermot, V.: The changes in the motor endplate in myasthenia gravis. *Brain* 83: 24-36, 1960.
165. MacIntosh, F. C.; Collier, B.: Neurochemistry of nerve terminals. In: *Neuromuscular Junction*. Ziamis, E. (Ed.), *Handb. exp. Pharm.*, Vol. 42, Springer Verlag: 99-228, 1976.
166. Magleby, K. L.: Facilitation, augmentation, and potentiation of transmitter release. *Prog. Brain Res.* 49: 175-182, 1979.
167. Magleby, K. L.: The effect of repetitive stimulation on facilitation of transmitter release at the frog neuromuscular junction. *J. Physiol. (Lond.)* 234: 327-358, 1973.
168. Magleby, K. L.; Zengel, J. E.: Augmentation: a process that acts to increase transmitter release at the frog neuromuscular junction. *J. Physiol. (Lond.)* 257: 449-470, 1976.
169. Magleby, K. L.; Zengel, J. E.: Long term changes in augmentation, potentiation and depression of transmitter release as a function of repeated synaptic activity at the frog neuromuscular junction. *J. Physiol. (Lond.)* 257: 471-494, 1976.
170. Mallart, A.; Martin, A. R.: An analysis of facilitation of transmitter release at the neuromuscular junction of the frog. *J. Physiol. (Lond.)* 193: 679-694, 1967.
171. Manalis, R. S.: Voltage-dependant effect of curare at the frog neuromuscular junction. *Nature (Lond.)* 267: 366-368, 1977.
172. Marshall, L. M.; Sanes, J. R.; MacMahan, U. J.: Reinnervation of original synaptic sites on muscle fibre basement membrane after disruption of the muscle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 74: 3073-3077, 1977.
173. Massoulié, J.; Bon, S.: The molecular forms of cholinesterase

- and acetylcholinesterase in vertebrates. *Annu. Rev. Neurosci.* 5: 57-106, 1982.
174. Matthews-Bellinger, J.; Salpeter, M. M.: Distribution of acetylcholine receptors at frog neuromuscular junctions with discussion of some physiological implications. *J. Physiol. (Lond.)* 279: 197-213, 1978.
175. Merlie, J. P.; Changeux, J. P.; Gros, F.: Acetylcholine receptor degradation measured by pulse chase labeling. *Nature (Lond.)* 264: 74-76, 1976.
176. Mertens, H. G.; Hertel, G.; Reuther, P.; Ricker, K.: Effects of immunosuppressive drugs in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 337: 691-701, 1982.
177. Miledi, R.: Junctional and extra-junctional acetylcholine receptors in skeletal muscle fibres. *J. Physiol. (Lond.)* 151: 24-30, 1960.
178. Miledi, R.: The acetylcholine sensitivity of frog muscle fibres after complete or partial denervation. *J. Physiol. (Lond.)* 151: 1-23, 1960.
179. Miledi, R.: Formation of extra nerve-muscle junctions in innervated muscle. *Nature (Lond.)* 199: 1191-1192, 1963.
180. Miledi, R.; Potter, L. T.: The acetylcholine receptors in muscle fibres. *Nature (Lond.)* 233: 599-603, 1971.
181. Miledi, R.; Stefani, E.; Zelená, J.: Neural control of acetylcholine sensitivity in rat muscle fibres. *Nature (Lond.)* 220: 497-498, 1968.
182. Miyamoto, M. D.: The actions of cholinergic drugs on motor nerve terminals. *Pharmacol. Rev.* 29: 221-247, 1978.
183. Nastuk, W. L.; Plescia, O. J.; Osserman, K. E.: Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 105: 177-184, 1960.
184. Nathanson, N. M.; Hall, Z. W.: Subunit structure and peptide mapping of junctional and extrajunctional acetylcholine receptors from rat muscle. *Biochemistry* 18: 3392-3401, 1979.

185. Newsom-Davis, J.: Plasma exchange in myasthenia gravis. *Plasm. Ther.* 1: 17-31, 1979.
186. O'Brien, R. D.; Gibson, R. E.; Sumikawa, K.: The nicotinic acetylcholine receptor from Torpedo electroplax. *Prog. Brain Res.* 49: 279-291, 1979.
187. O'Brien, R. D.; Östberg, A. J. C.; Vrbová, G.: Persistent polyneuronal innervation on hyperinnervated skeletal muscle. *J. Physiol. (Lond.)* 280: 38P, 1979.
188. Oppenheim, R. W.: Neuronal cell death and some related regressive phenomena during neurogenesis: a selective historical review and progress report. In: *Studies in Developmental Neurobiology: Essays in Honour of Victor Hamburger*. Cowan, W. M. (Ed.), Oxford University Press (New York): 74-133, 1981.
189. Östberg, A. J. C.; Vrbová, G.: Illustration of the disappearance of polyneuronal innervation of developing skeletal muscle. *J. Physiol. (Lond.)* 271: 6-7P, 1977.
190. Patrick, J.; Lindstrom, J. M.: Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 180: 871-872, 1973.
191. Peper, K.; Dreyer, F.; Sandri, C.; Akert, K.; Moor, H.: Structure and ultrastructure of the frog motor end-plate. *Cell Tiss. Res.* 149: 437-455, 1974.
192. Porter, C. W.; Barnard, E. A.: The density of cholinergic receptors at the end-plate postsynaptic membrane: Ultrastructural studies in two mammalian species. *J. Membr. Biol.* 20: 31-49, 1975.
193. Porter, C. W.; Barnard, E. A.; Chiu, T. H.: The ultrastructural localization and quantitation of cholinergic receptors at the mouse motor end-plate. *J. Membr. Biol.* 14: 382-402, 1973.
194. Potter, L. T.: Synthesis, storage and release of ^{14}C -acetylcholine in isolated rat diaphragm muscles. *J. Physiol. (Lond.)* 206: 145-166, 1970.
195. Powell, J. A.; Friedman, B.: Electrical membrane activity: effect on distribution, incorporation and degradation of ace-

- tylcholine receptors in the membranes of cultured muscle. *J. Cell Biol.* 75: 321a, 1977.
196. Prives, J. M.; Paterson, B. M.: Differentiation of cell membranes in cultures of embryonic chick breast muscle. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 71: 3208-3211, 1974.
 197. Purves, D.; Lichtman, J. W.: Elimination of synapses in the developing nervous system. *Science* 210: 153-157, 1980.
 198. Raftery, M. A.; Hunkapiller, M. W.; Strader, C. D.; Hood, L. E.: Acetylcholine receptor: complex of homologous subunits. *Science* 208: 1454-1457, 1980.
 199. Redfern, P. A.: Neuromuscular transmission in newborn rats. *J. Physiol. (Lond.)* 209: 701-709, 1970.
 200. Redfern, P. A.; Thesleff, S.: Action potential generation in denervated rat skeletal muscle. II. The action of tetrodotoxin. *Acta Physiol. Scand.* 82: 70-78, 1971.
 201. Reiness, C. G.; Hall, Z. W.: The developmental change in immunological properties of the acetylcholine receptor in rat muscle. *Dev. Biol.* 81: 324-331, 1981.
 202. Reiness, C. G.; Weinberg, C. B.; Hall, Z. W.: Antibody to acetylcholine receptor increases degradation of junctional and extrajunctional receptors in adult muscle. *Nature (Lond.)* 274: 68-70, 1978.
 203. Reuther, P.; Wiebecke, D.; Böske, A.; Mertens, H. G.: Die Plasmaaustauschbehandlung bei Myasthenia gravis und anderen neuropsychiatrischen Krankheiten. In: *Therapeutic plasma exchange*. Gurland, H. J.; Heinze, V.; Lee, H. A. (Eds.), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1981.
 204. Reuther, P.; Wiebecke, D.; Hertel, G.; Böske, A.; Mertens, H. G.: Die Plasmapheresebehandlung bei Myasthenia gravis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 104: 1806-1810, 1979.
 205. Reuther, P.; Wiebecke, D.; Rohkamm, R.; Mertens, H. G.: Plasmaaustausch-Behandlung bei neurologischen Krankheiten. *Nervenarzt* 54: 167-170, 1983.

206. Richman, D. P.; Gomez, C. M.; Berman, P. W.; Burres, S. A.; Fitch, F. W.; Arnason, B. G. W.: Monoclonal anti-acetylcholine receptor antibodies can cause experimental myasthenia. *Nature (Lond.)* 286: 738-739, 1980.
207. Riley, D. A.: Spontaneous elimination of nerve terminals from the end-plates of developing skeletal myofibres. *Brain Res.* 134: 279-285, 1977.
208. Rosenthal, J.: Post-tetanic potentiation at the neuromuscular junction of the frog. *J. Physiol. (Lond.)* 203: 121-133, 1969.
209. Ross, M. J.; Klymkowsky, M. W.; Agand, D. A.; Stroud, R. M.: Structural studies of a membrane-bound acetylcholine receptor from *Torpedo californica*. *J. Mol. Biol.* 116: 635-659, 1977.
210. Rowland, L. P.: Controversies about the treatment of myasthenia gravis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 43: 644-659, 1980.
211. Sahashi, K.; Engel, A. G.; Lambert, E. H.; Howard, F. M.: Ultrastructural localization of the terminal and lytic ninth complement component (C9) at the motor end-plate in myasthenia gravis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 39: 160-172, 1980.
212. Sanders, D. B.; Schleifer, L. S.; Eldefrawi, M. E.; Norcross, N. L.; Cobb, E. E.: An immunologically induced defect of neuromuscular transmission in rats and rabbits. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 274: 319-336, 1976.
213. Sanes, J. R.; Hall, Z. W.: Antibodies that bind specifically to synaptic sites on muscle fibre basal lamina. *J. Cell Biol.* 83: 357-370, 1979.
214. Sanes, J. R.; Marshall, L. M.; McMahan, U. J.: Reinnervation of muscle fibre basal lamina after removal of myofibres. *J. Cell Biol.* 78: 176-198, 1978.
215. Santa, T.; Engel, A. G.; Lambert, E. H.: Histometric study of neuromuscular junction ultrastructure: I. Myasthenia gravis. *Neurology (Minneap.)* 22: 71-82, 1972.
216. Schuh, F. T.: Antagonisten der neuromuskulären Blockade - Wirkungsmechanismus, Nebenwirkungen und Dosierungen. *Klin.*

- Anaesthesiol. Intensivther. 22: 158-174, 1980.
217. Schwartz, J. H.: The transport of substances in nerve cells. *Sci. Am.* 242: 152-171, 1980.
218. Shibuya, N.; Kazutake, M.; Nakazawa, Y.: Serum factor blocks neuromuscular transmission in myasthenia gravis: electrophysiologic study with intracellular microelectrodes. *Neurology (Minneapolis)* 28: 804-811, 1978.
219. Shorr, R. G.; Dolly, J. O.; Barnard, E. A.: Composition of acetylcholine receptor protein from skeletal muscle. *Nature (London)* 274: 283-284, 1978.
220. Simpson, J. A.: Myasthenia gravis. A new hypothesis. *Scott. Med. J.* 5: 419-436, 1960.
221. Stanley, E. F.; Drachman, D. B.: Effect of myasthenic immunoglobulin on acetylcholine receptors of intact neuromuscular junction. *Science* 200: 1285-1287, 1978.
222. Statham, H. E.; Duncan, C. J.: Dantrolene and the neuromuscular junction: evidence for intracellular calcium stores. *Eur. J. Pharmacol.* 39: 143-152, 1976.
223. Stinnakre, J.; Tauc, L.: Calcium influx in active Aplysia neurons detected by injected aequorin. *Nature New Biol.* 242: 113-115, 1973.
224. Strauss, A. J.; Seegal, B. C.; Hsu, K. C.; Burkholder, P. M.; Nastuk, W. L.; Osserman, K. E.: Immunofluorescence demonstration of a muscle binding, complement-fixing serum globulin fraction in myasthenia gravis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 105: 185-191, 1960.
225. Suskiw, J. B.; Whittaker, V. P.: Role of vesicle recycling in vesicular storage and release of acetylcholine in Torpedo electroplaque synapses. *Prog. Brain Res.* 49: 153-162, 1979.
226. Takeuchi, A.; Takeuchi, N.: On the permeability of end-plate membrane during the action of transmitter. *J. Physiol. (London)* 154: 52-67, 1960.
227. Takeuchi, N.: Effects of calcium on the conductance change of

- the end-plate membrane during the action of transmitter. *J. Physiol. (Lond.)* 167: 141-155, 1963.
228. Tarrab-Hazdai, R.; Aharonov, A.; Silman, I.; Fuchs, S.; Abramsky, O.: Experimental autoimmune myasthenia induced in monkeys by purified acetylcholine receptor. *Nature* 256: 128-130, 1975.
229. Teräsväininen, H.: Development of the myoneural junction in the rat. *Z. Zellforsch.* 87: 249-265, 1968.
230. Thies, R. E.: Neuromuscular depression and the apparent depletion of transmitter in mammalian muscle. *J. Neurophysiol.* 28: 427-442, 1965.
231. Thompson, N.; Naftalin, A. P.; Lee, J. T.: Experimental study of the role of the motor endplate zone in the transplantation of skeletal muscle autografts in rabbits. *Chir. Plast.* 4: 81-85, 1978.
232. Tiedt, T. N.; Albuquerque, E. X.; Hudson, C. S.; Rash, J. E.: Neostigmine-induced alterations at the mammalian neuromuscular junction. I. Muscle contraction and electrophysiology. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 205: 326-339, 1978.
233. Toyka, K. V.; Drachman, D. B.; Griffin, D. E.; Pestronk, A.; Winkelstein, J. A.; Fischbeck, K. H.; Kao, I.: Myasthenia gravis: study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *New Engl. J. Med.* 296: 125-131, 1977.
234. Toyka, K. V.; Drachman, D. B.; Pestronk, A.; Kao, I.: Myasthenia gravis - passive transfer from man to mouse. *Science* 190: 397-399, 1975.
235. Tsujihata, M.; Hazama, R.; Ishii, N.; Ide, Y.; Mori, M.; Takamori, M.: Limb muscle endplates in ocular myasthenia gravis: Quantitative ultrastructural study. *Neurology (Minneap.)* 29: 654-661, 1979.
236. Tytell, M.; Black, M. M.; Garner, J. A.; Lasek, R. J.: Axonal transport: each major rate component reflects the movement of distinct macromolecular complexes. *Science* 214: 179-181, 1981.

237. Van der Kloot, W.: Calcium and neuromuscular transmission. In: Calcium in drug action. Weiß, G. B. (Ed.), Plenum Press, New York: 261-287, 1979.
238. Vincent, A.: Immunology of acetylcholine receptors in relation to myasthenia gravis. *Physiol. Rev.* 60: 756-824, 1980.
239. Vincent, A.; Cull-Candy, S. G.; Newsom-Davis, J.; Trautmann, A.; Molenaar, P. C.; Polak, R. L.: Congenital myasthenia: end-plate acetylcholine receptors and electrophysiology in five cases. *Muscle Nerve* 4: 306-318, 1981.
240. Vyskočil, F.; Gutmann, E.: Control of ACh sensitivity in temporary unconnected ("decentralized") segments of diaphragm-muscle fibres of the rat. *Pfluegers Arch.* 367: 43-47, 1976.
241. Vyskočil, F.; Syrový, I.: Do peripheral nerves contain a factor inducing acetylcholine sensitivity in skeletal muscle? *Experientia* 35: 218-219, 1979.
242. Vyskočil, F.; Syrový, I.: A search for the factor in peripheral nerves which induces acetylcholine sensitivity of skeletal muscle. *Prog. Brain Res.* 49: 496, 1979.
243. Waerhaug, O.; Korneliussen, H.; Sommerschild, H.: Morphology of motor nerve terminals on rat soleus muscle fibres reinnervated by the original and by a "foreign" nerve. *Anat. Embryol. (Berl.)* 151: 1-15, 1977.
244. Weinberg, C. B.; Hall, Z. W.: Antibodies from patients with myasthenia gravis recognize determinants unique to extrajunctional acetylcholine receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 76: 504-508, 1979.
245. Weinberg, C. B.; Reiness, C. G.; Hall, Z. W.: Topographical segregation of old and new acetylcholine receptors at developing ectopic endplates in adult rat muscle. *J. Cell Biol.* 88: 215-218, 1981.
246. Weinreich, D.: Ionic mechanism of post-tetanic potentiation at the neuromuscular junction of the frog. *J. Physiol. (Lond.)* 212: 431-446, 1971.

247. Wekerle, H.: Autoreaktivität und Autoaggression. *Internist* 20: 459-464, 1979.
248. Wekerle, H.; Ketelsen, U.-P.: Intrathymic pathogenesis and dual genetic control of myasthenia gravis. *Lancet* 1: 678-680, 1977.
249. Wilson, B. W.; Nieberg, P. S.; Walker, C. R.; Linkhart, T. A.; Fry, D. M.: Production and release of acetylcholinesterase by cultured chick embryo muscle. *Dev. Biol.* 33: 285-299, 1973.
250. Younkin, S. G.: An analysis of the role of calcium in facilitation at the frog neuromuscular junction. *J. Physiol. (Lond.)* 237: 1-14, 1974.
251. Zelená, J.; Vyskočil, F.; Jirmanová, I.: The elimination of polyneuronal innervation of end-plates in developing rat muscles with altered function. *Prog. Brain Res.* 49: 365-372, 1979.
252. Ziamis, E.: *Neuromuscular Junction*. Handb. exp. Pharm., Vol. 42, Springer Verlag, 1976.
253. Zimmermann, H.: Vesicular heterogeneity and turnover of acetylcholine and ATP in cholinergic synaptic vesicles. *Prog. Brain Res.* 49: 141-151, 1979.

Herrn Prof. Dr. A. Struppler darf ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die Unterstützung und Beratung während der Anfertigung dieser Arbeit herzlich danken.

Ich danke Herrn Prof. Dr. T. Brandt für seine Bereitschaft, das Ko-referat zu übernehmen.

LEBENS LAUF

Behrouz M a n s o u r i T a l e g h a n i

geb. 29. 4. 1955 in Tehran, Iran

Vater: Dipl. Ing. (FH) Abdolazim Mansouri Taleghani

Mutter: Chamsi Mansouri Taleghani, geb. Taghavi, Pädagogin

1961 - 1966 Volksschule

1966 - 1976 Gymnasium

25. 6. 1976 Abitur

S.S. 1977 - Studium der Humanmedizin an der

W.S. 1982/3 Ludwig-Maximilians-Universität, München

18. 4. 1983 Zeugnis über die Ärztliche Prüfung

16. 1. 1985 Erteilung der Approbation als Arzt

Seit 1. 12. 1983 Wissenschaftlicher Assistent an der
Abteilung für Transfusionsmedizin und
Immunhämatologie der Universität Würzburg
(Leiter: Prof. Dr. med. D. Wiebecke)

Behrouz Mansouri Taleghani

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Struppler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. T. Brandt

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Mai 1986

D. GRÄBNER

Dissertations- u. Offsetdruckerei

Gotenstraße 3

8602 Allendorf bei Bamberg

Telefon 09545 / 8791

